

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/ビグアナイド系薬配合剤

-2型糖尿病治療剤-

アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠

イニシンク[®] 配合錠

INISYNC[®] Combination Tablets

| | |
|-----------------------|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 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及びメトホルミン塩酸塩500mg含有 |
| 一般名 | 和名:アログリプチン安息香酸塩(JAN) メトホルミン塩酸塩(JAN) 洋名:Alogliptin Benzoate(JAN) Metformin Hydrochloride(JAN) |
| 製造販売承認年月日 | 製造販売承認年月日:2016年9月28日 |
| 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 薬価基準収載年月日:2016年11月18日 販売開始年月日:2016年11月29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2025年10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 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………2
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………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……………9
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………9

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………14
2. 効能又は効果に関連する注意……………14
3. 用法及び用量……………15
4. 用法及び用量に関連する注意……………15
5. 臨床成績……………16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………32
2. 薬理作用……………32

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………39
2. 薬物速度論的パラメータ……………43
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………44
4. 吸収……………44
5. 分布……………45
6. 代謝……………48
7. 排泄……………50
8. トランスポーターに関する情報……………51
9. 透析等による除去率……………51
10. 特定の背景を有する患者……………52
11. その他……………54

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……………55
2. 禁忌内容とその理由……………56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………58
5. 重要な基本的注意とその理由……………59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………61
7. 相互作用……………66
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……………75
12. その他の注意……………76

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験77
2. 毒性試験77

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分82
2. 有効期間82
3. 包装状態での貯法82
4. 取扱い上の注意82
5. 患者向け資材82
6. 同一成分・同効薬82
7. 国際誕生年月日82
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83
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83
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容83
11. 再審査期間83
12. 投薬期間制限に関する情報83
13. 各種コード83
14. 保険給付上の注意83

XI. 文献

1. 引用文献84
2. その他の参考文献86

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況87
2. 海外における臨床支援情報88

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91
2. その他の関連資料93

略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|---------------------------|
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BMI | 体重(kg)÷身長(m) ² |
| Ccr | クレアチニンクリアランス |
| Cmax | 最高血中濃度 |
| DPP-4 | ジペプチジルペプチダーゼ-4 |
| eGFR | 糸球体濾過量 |
| GLP-1 | グルカゴン様ペプチド-1 |
| HbA1c | グリコヘモグロビン |
| IC ₅₀ | 50%阻害濃度 |
| LOQ | 定量下限 |
| RH | 相対湿度 |
| 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ビッグアナイド系薬であるメトホルミ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、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分解を抑制して、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進することにより血糖降下作用を示す。一方、メトホルミン塩酸塩は、肝臓からのグルコース放出を抑制し、また筋肉を中心とした末梢組織でのグルコースの利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコースの取込みを増加させ、インスリン感受性を高める。さらに腸管における糖質吸収抑制作用も有し、これらの作用によって血糖降下作用を示す。

アログリプチン安息香酸塩錠 (ネシーナ[®]錠) は 2010 年 4 月に、食事療法・運動療法のみ、あるいは食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害薬を使用し効果不十分な 2 型糖尿病に対する有効性が確認され、製造販売承認を取得している。その後、食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン薬 (2010 年 8 月承認)、スルホニルウレア薬 (2011 年 2 月承認) 又はビッグアナイド薬 (2011 年 2 月承認) を使用し効果不十分な 2 型糖尿病に対して効能又は効果が追加され、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。

アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩は、2 型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性を改善する治療薬として幅広く使用されている。

本剤は、アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩を配合錠にすることによって、各単剤による併用療法から服用回数及び薬剤の錠数を減少させ、アドヒアランスを向上させること、並びに長期にわたる血糖コントロールの達成を目的として開発され、2016 年 9 月に製造販売承認を取得した。

なお、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。

また、特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2021 年 12 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) のいづれにも該当しないとの再審査結果を得た。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、1日1回1錠のDPP-4阻害薬とビッグアナイド薬の配合剤である。

アログリプチンとして25 mg(アログリプチン安息香酸塩として34 mg)とメトホルミン塩酸塩500 mgの配合剤である。

※本剤の用法及び用量は、「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する」である。

(2) 本剤は、各単剤による併用療法と比べ、服薬回数及び服薬錠数を軽減できる。

(3) アログリプチン又はメトホルミン塩酸塩を単独投与しても効果不十分な症例※に対し、両薬剤を併用することで、有意な血糖降下作用を示した。

- アログリプチン25 mg 効果不十分例へのメトホルミン塩酸塩500 mg 併用投与試験
- メトホルミン効果不十分例へのアログリプチン25 mg 併用投与試験

(「VI. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

※ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミ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。

(4) 副作用

重大な副作用として、乳酸アシドーシス、低血糖、急性膵炎、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、横紋筋融解症、腸閉塞、間質性肺炎、類天疱瘡(いずれも頻度不明)が報告されている。主な副作用は胃腸障害、便秘、肝機能異常、倦怠感(0.1~5%未満)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 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 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

<参考>

本剤の承認時に「承認条件」として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与されていた。再審査において、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項は、製造販売後における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件が満たされたと医薬品医療機器総合機構に判断された。そのため、承認時に付与された承認条件は解除され、2022年1月には電子化された添付文書の「21. 承認条件」の記載「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が削除された。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イニシンク®配合錠

(2) 洋名

INISYNC® Combination Tablets

(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)

メトホルミン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Alogliptin Benzoate(JAN)、Alogliptin(INN)

Metformin Hydrochloride(JAN)、Metformin(INN)

(3) ステム

●アログリプチン安息香酸塩

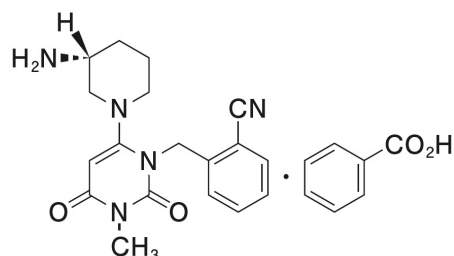
DPP-4 阻害薬 : -gliptin

●メトホルミン塩酸塩

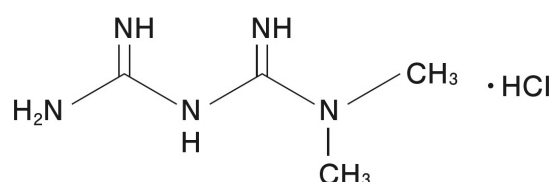
ビグアナイド系薬 : -formin

3. 構造式又は示性式

●アログリプチン安息香酸塩



●メトホルミン塩酸塩



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 |
| メトホルミン塩酸塩 | $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ | 165.62 |

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

●メトホルミン塩酸塩

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード : SYR-322-MET

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。

●メトホルミン塩酸塩

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 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

各種 pH 溶液に対する溶解度(25 °C)

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

●メトホルミン塩酸塩

本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

●アログリプチン安息香酸塩

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

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(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

メトホルミン塩酸塩 : 約 221 °C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

アログリプチン安息香酸塩 pKa: 8.5

メトホルミン塩酸塩 pKa: 12.4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

●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)

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

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

<測定項目>

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

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

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

●メトホルミン塩酸塩

日局「メトホルミン塩酸塩」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

●メトホルミン塩酸塩

日局「メトホルミン塩酸塩」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

| | | | |
|---------|---|---|---|
| 販売名 | イニシク配合錠 | | |
| 錠剤の色 | 微赤色 | | |
| 形状 | 上面 | 下面 | 側面 |
| |  |  |  |
| 長径 (mm) | 13.7 | | |
| 短径 (mm) | 8.7 | | |
| 厚さ (mm) | 約 6.6 | | |
| 質量 (mg) | 約 631 | | |

(3) 識別コード

△ 317 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

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 | イニシク配合錠 |
| 有効成分 | 1 錠中 アログリップチン安息香酸塩 34 mg (アログリップチンとして 25mg) メトホルミン塩酸塩 500 mg |
| 添加剤 | 結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、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、三二酸化鉄 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(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

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|--------|---------------------|-----------|-------------------------------------|-----|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60% RH | — | PTP+アルミ袋 | 36 ヶ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃ | 75% RH | — | PTP+アルミ袋 | 6 ヶ月 | 規格内 |
| 光安定性試験 | 25℃ | 60% RH | 白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ | 包装なし:シャーレ | 120 万 lx・h 200W・h/m ² | 規格内 |

<測定項目>

長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、定量法(含量)、(S)-エナンチオマー、乾燥減量、硬度、崩壊試験、微生物限度

光安定性試験：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、定量法(含量)、(S)-エナンチオマー、乾燥減量、硬度、崩壊試験

<無包装状態の安定性>

イニシク配合錠を 25℃/75% RH、暗所(開栓)の条件下で保存した場合、6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

ただし、高温及び高湿の条件が重なることにより、類縁物質の増加が速まる傾向が示唆されている。

IV. 製剤に関する項目

<無包装状態の安定性>

①保存条件:25°C/75% RH、暗所(開栓)

| 測定項目 | Initial | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|
| 外観(色調・形状) | 微赤色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 類縁物質(アログリプチン安息香酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 定量限界 未満 | 定量限界 未満 | 0.06 | 定量限界 未満 |
| 類縁物質(メホルミン塩酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 定量限界 未満 | 定量限界 未満 | 定量限界 未満 | 定量限界 未満 |
| 含量(アログリプチン安息香酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 98.6 (100.0) | 98.1 (99.5) | 97.7 (99.1) | 93.7 (95.0) | 97.6 (99.0) |
| 含量(メホルミン塩酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 99.1 (100.0) | 100.6 (101.5) | 100.0 (100.9) | 98.0 (98.9) | 100.1 (101.0) |
| 乾燥減量(%) | 0.7 | 3.4 | 3.4 | 3.3 | 3.3 |
| 硬度(N) | 201 | 131 | 120 | 99 | 110 |
| 溶出性(アログリプチン安息香酸塩) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性(メホルミン塩酸塩) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |

イニシク配合錠(Lot No.Z666D013)

<無包装状態の安定性>

②保存条件:40°C/75% RH、暗所(開栓)

| 測定項目 | Initial | 1週間 | 2週間 | 3週間 |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 外観(色調・形状) | 微赤色の フィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 類縁物質(アログリプチン安息香酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 0.1 | 0.1 | 0.2* |
| 類縁物質(メホルミン塩酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 |
| 含量(アログリプチン安息香酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 98.7 (100.0) | 98.5 (99.8) | 97.9 (99.2) | 97.9 (99.2) |
| 含量(メホルミン塩酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 100.4 (100.0) | 100.3 (99.9) | 99.6 (99.2) | 100.0 (99.6) |
| 乾燥減量(%) | 0.8 | 3.4 | 3.6 | 3.6 |
| 硬度(N) | 199 | 103 | 85 | 88 |
| 溶出性(アログリプチン安息香酸塩) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性(メホルミン塩酸塩) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |

イニシク配合錠(Lot No.H0001)

*類縁物質のうち、その他類縁物質(RRT:0.96)が0.2%となった。

[ICH Q3Bガイドラインで規定された不純物構造決定範囲の閾値(0.2%)内の増加](RRT:Relative retention time)

IV. 製剤に関する項目

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

「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

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

PTP 100 錠(10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔

内袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

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メトホルミ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て用いないこと。

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）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg）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

- ・メトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg）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メトホルミ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 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満）では、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を腎機能の程度に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。

[8.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1 参照]

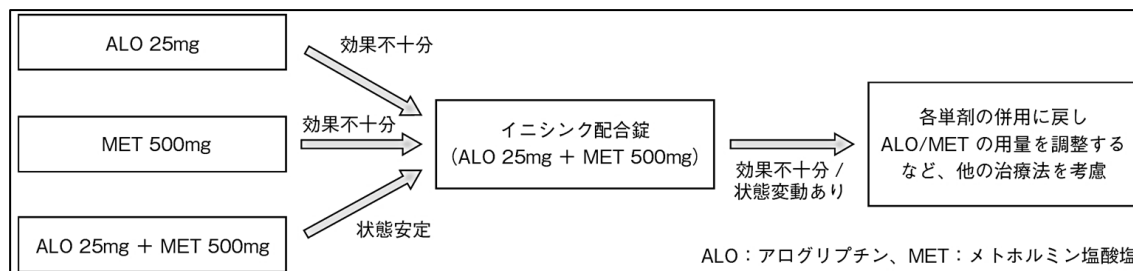
5.5 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

<解説>

糖尿病用薬未使用の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験は実施していないため、本剤は 2 型糖尿病治療の第一選択薬として使用できない。

また、本剤の配合成分以外の DPP-4 阻害薬及びビグアナイド系薬剤から本剤の配合成分用量への切り替えを検討した国内臨床試験も実施していない。したがって、本剤の投与開始時、また本剤投与中においても、本剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるかを慎重に判断すること（下図）。

本剤の使用法



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/メホルミン塩酸塩として25mg/500mg)を食直前又は食後に経口投与する。

<解説>

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、国内で承認されているメホルミンに「食直前又は食後」と規定されている製剤があることから、本配合錠の投与時期は「食直前又は食後」とした。

(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で効果不十分な日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、アログリプチン25mgにメホルミン塩酸塩500mgを1日1回併用投与した群とメホルミン塩酸塩250mgを1日2回併用投与した群の有効性及び安全性を比較検討した。

本試験において、1日1回併用投与群の1日2回併用投与群に対する有効性の非劣性が検証された。また、1日1回併用投与群及び1日2回併用投与群で安全性に大きな違いはみられなかったことから、本配合錠の投与回数は「1日1回」と設定した。

用量について、アログリプチン製剤の単剤における通常用量は1日25mgであり、メホルミン製剤の単剤における用量は、開始用量が1日500mg、維持用量は効果を観察しながら決定し、最高用量は1日2,250mgまで可能とされているが、国内の2型糖尿病治療薬の使用実態に関する調査において、単剤として使用されたメホルミン及びアログリプチン25mgとの併用療法で使用されたメホルミン塩酸塩の1日投与量別割合(患者数)は、いずれも500mgの使用割合が多かった。

また、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な日本人2型糖尿病患者を対象にメホルミン塩酸塩を併用投与した第Ⅲ相試験、メホルミン塩酸塩で効果不十分な日本人2型糖尿病患者を対象にアログリプチン安息香酸塩を併用投与した第Ⅱ/Ⅲ相試験及びこの第Ⅱ/Ⅲ相試験を完了した患者を対象にした長期継続投与試験の3試験において、アログリプチン安息香酸塩又はメホルミン塩酸塩を投与してもなお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25mg/日及びメホルミン塩酸塩500mg/日を併用投与した場合の有効性及び安全性が確認された。さらに、生物学的同等試験において、本配合錠と単剤併用投与が生物学的に同等であることが示された。

以上のことより、本配合錠の1日投与量は「アログリプチン/メホルミン塩酸塩として25mg/500mg」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 評価参考 | 実施地域 | 相 | 試験の種類 | 対象 | 試験デザイン |
|------|------|--------|-----------|---------------------|---|
| ◎ | 国内 | III | 生物学的同等性試験 | 健康成人男子 (32 例) | 非盲検、無作為割付、 2×2 クロスオーバー |
| ◎ | 国内 | III | 食事の影響検討試験 | 健康成人男子 (12 例) | 非盲検、無作為割付、 2×2 クロスオーバー |
| ◎ | 国内 | III | 検証試験 | 2 型糖尿病患者 (374 例) | 多施設共同、二重盲検、 無作為割付、アログリプチン 25mg とメトホルミン 250mg 1 日 2 回併用群対照及びアログリ プチン単独群対照、並行群間 比較 |
| ◎ | 国内 | II/III | 検証試験 | 2 型糖尿病患者 (288 例) | 多施設共同、二重盲検、 無作為割付、メトホルミン単独 対照、並行群間比較 |
| ◎ | 国内 | II/III | 継続長期投与試験 | 2 型糖尿病患者 (287 例) | 多施設共同、非盲検 |
| ○ | 海外 | I | 食事の影響検討試験 | 健康成人 (36 例) | 非盲検、無作為割付、 2×2 クロスオーバー |
| | | | 薬物間相互作用試験 | | 非盲検、無作為割付、 3×3 クロスオーバー |

◎: 評価資料、○: 参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験^{1,2)}

健康成人男子 12 例を対象として、本剤(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25/500 mg) 1 錠を朝食絶食下と朝食開始 30 分後に単回経口投与したとき(無作為化非盲検クロスオーバー試験)、いずれの群でも忍容性は良好であった。

また、健康成人男子 32 例を対象として、本剤(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25/500 mg) 1 錠投与時とアログリプチン 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠を併用して単回投与したとき(無作為化非盲検クロスオーバー試験)、有害事象の発現頻度は、本剤投与群 9.4%(3/32 例)及び併用投与群 15.6%(5/32 例)であった。本剤投与群では異常感 1 例(3.1%)、倦怠感 1 例(3.1%)、血中尿酸増加 1 例(3.1%)、血中ビリルビン増加 1 例(3.1%)、併用投与群では悪心 1 例(3.1%)、血中尿酸増加 1 例(3.1%)、尿中ケトン体陽性 1 例(3.1%)、頭痛 2 例(6.3%)であった。そのうち血中尿酸増加はいずれの投与群でも因果関係は「関連あり」と判定された。すべての有害事象の程度は軽度、転帰は回復であった。忍容性は良好であった。

2) 薬力学的試験³⁾

食事療法、運動療法に加えて、メトホルミン塩酸塩を投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象として、アログリプチン 12.5 mg 又は 25 mg 1日1回とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 750 mg/日 1日2~3回を12週間併用投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相検証試験において、アログリプチン 25 mg 併用投与群の治療期12週時(95例)における血漿中DPP-4活性阻害率の平均値は79.99%であった。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

3) QT/QTc 評価試験

本剤について、非臨床試験及び臨床試験でQT/QTc間隔延長及び催不整脈のリスクは評価していない。

●アログリプチン安息香酸塩

[外国人データ]

健康成人男女257例を対象として、アログリプチン 50mg 又は 400mg を1日1回7日間反復投与したとき、QT/QTc間隔に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと判断された⁴⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

(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

無作為化並行用量反応試験^{3,5)}

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---|--------|--------------------------------------|--------|-----|------------------|-----------|--|---------|--|--|--------------------------|--|--|--------------------------------------|----------------|-----------|--|---------|--|--|------------------------|--|--|--------------------------------------|-----------|-----------|--|---------|--|--|----------------|--|--|--------------------------------------|--|--|---|------|
| 試験の目的 | 食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩(以下、メトホルミン)を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミンにアログリプチンとして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、メトホルミン単独群を対照として検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、無作為割付、メトホルミン単独群対照、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、運動療法に加えてメトホルミ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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な選択基準 | (1) 治療期開始時までの過去12週間以上、メトホルミンを一定の用法・用量(500 mg/日1日2回食後又は750 mg/日1日3回食後)で服用している者 (2) 対照観察期開始8週後のHbA1cが6.9%以上10.5%未満の者 (3) 対照観察期開始4週後及び対照観察期開始8週後のHbA1cの差が、対照観察期開始4週後のHbA1cの10.0%以内の者 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | (1) 治療期開始時までの過去12週間以内に、メトホルミン以外の糖尿病治療薬(注射剤を含む)を使用した者 (2) 臨床的に明らかな腎機能障害(例えば、対照観察期開始時又は対照観察期開始8週後のクレアチニンが基準値上限の1.5倍以上)のある者 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 例数 | 288例(アログリプチン12.5 mg併用群:92例、アログリプチン25 mg併用群:96例、メトホルミン単独群:100例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | 対照観察期(12週間):メトホルミン500 mg/日1日2回食後又はメトホルミン750 mg/日1日3回食後経口投与 治療期(12週間):メトホルミン500 mg/日1日2回食後又はメトホルミン750 mg/日1日3回食後経口投与に加え、アログリプチン12.5 mg、25 mg又はプラセボを1日1回朝食前に経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <tr> <td></td> <td>-12週適格性確認</td> <td>0週投与開始</td> <td>12週</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">アログリプチン12.5mg併用群</td> <td colspan="2">対照観察期12週間</td> <td>治療期12週間</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>アログリプチン(12.5mg、1日1回、朝食前)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">アログリプチン25mg併用群</td> <td colspan="2">対照観察期12週間</td> <td>治療期12週間</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>アログリプチン(25mg、1日1回、朝食前)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">メトホルミン単独群</td> <td colspan="2">対照観察期12週間</td> <td>治療期12週間</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>プラセボ(1日1回、朝食前)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>↑</td> <td>無作為化</td> </tr> </table> | | -12週適格性確認 | 0週投与開始 | 12週 | アログリプチン12.5mg併用群 | 対照観察期12週間 | | 治療期12週間 | | | アログリプチン(12.5mg、1日1回、朝食前) | | | メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後) | アログリプチン25mg併用群 | 対照観察期12週間 | | 治療期12週間 | | | アログリプチン(25mg、1日1回、朝食前) | | | メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後) | メトホルミン単独群 | 対照観察期12週間 | | 治療期12週間 | | | プラセボ(1日1回、朝食前) | | | メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後) | | | ↑ | 無作為化 |
| | -12週適格性確認 | 0週投与開始 | 12週 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アログリプチン12.5mg併用群 | 対照観察期12週間 | | 治療期12週間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | アログリプチン(12.5mg、1日1回、朝食前) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アログリプチン25mg併用群 | 対照観察期12週間 | | 治療期12週間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | アログリプチン(25mg、1日1回、朝食前) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| メトホルミン単独群 | 対照観察期12週間 | | 治療期12週間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | プラセボ(1日1回、朝食前) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | メトホルミン(500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | ↑ | 無作為化 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| | |
|-----------------|--|
| 主要評価項目 | 治療期終了時(12週)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 | HbA1c(経時的推移)、空腹時血糖(経時的推移、変化量) 食事負荷試験における血糖(経時的推移、変化量) |
| その他の評価項目 | 体重(経時的推移) 等 |
| 統計解析計画 | 対照観察期のメホルミンの1日投与量(500 mg/日、又は750 mg/日)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に基づいて算出した調整済み平均値の投与群間差(アログリプチン25 mg併用群－メホルミン単独群)の点推定値及び両側95%信頼区間を算出し、以下の閉検定手順に基づいて対比検定を行う(片側有意水準:2.5%)。アログリプチン25 mg併用群とメホルミン単独群の比較を行い、有意であれば、アログリプチン12.5 mg併用群とメホルミン単独群の比較を行う。 |

本試験のHbA1c(NGSP値)はHbA1c(JDS値)×1.02+0.25で換算した。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

【患者背景】

患者背景は以下のとおりであった。

| 項目/カテゴリー | | メホルミン単独群 (n=100) | アログリプチン12.5mg 併用群(n=92) | アログリプチン25mg 併用群(n=96) |
|--------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| 性別 | 男性 | 72(72.0) | 60(65.2) | 66(68.8) |
| | 女性 | 28(28.0) | 32(34.8) | 30(31.3) |
| 年齢(歳) | | 52.1(8.05) | 53.4(8.80) | 52.3(8.02) |
| 体重(kg) ^a | | 69.89(14.227) | 69.47(12.463) | 69.65(12.667) |
| 身長(cm) | | 163.3(8.56) | 164.5(8.16) | 164.1(8.63) |
| BMI(kg/m ²) ^a | | 26.14(4.579) | 25.63(4.099) | 25.79(3.695) |
| 2型糖尿病罹病期間(年) | | 6.04(4.359) | 6.34(5.391) | 6.62(4.799) |
| 空腹時C-ペプチド(ng/mL) ^a | | 1.89(0.797) | 1.72(0.692) | 1.90(0.933) |

平均値(標準偏差)、ただし性別については例数(%)

a:観察期終了時(0週)

n:解析対象集団の例数

V. 治療に関する項目

① HbA1c 変化量(投与 12 週後)

治療期終了時(12 週)の HbA1c 変化量(調整済み平均値)は下表のとおりであった。メホルミン単独群との投与群間差はアログリプチン 25 mg 併用群で-0.86%であった。対比検定を行った結果、メホルミン単独群に対してアログリプチン 25 mg 併用群において有意な差がみられた。

治療期終了時の HbA1c 変化量

| 投与群 | 例数 | HbA1c(NGSP 値)(%) | | | p 値 |
|--------------------|-----|-------------------|------------------------|------------------------------|---------|
| | | 投与前値 ^a | 投与前からの変化量 ^b | メホルミン単独群との投与群間差 ^c | |
| メホルミン単独群 | 100 | 8.00(0.856) | 0.22(0.056) | — | — |
| アログリプチン 12.5mg 併用群 | 92 | 7.89(0.824) | -0.55(0.058) | -0.77 [-0.934, -0.616] | <0.0001 |
| アログリプチン 25mg 併用群 | 96 | 8.02(0.732) | -0.64(0.057) | -0.86 [-1.015, -0.702] | <0.0001 |

a: 平均値(標準偏差)

b: 治療期終了時(12 週)の HbA1c 変化量を従属変数、観察期終了時(0 週)のメホルミンの 1 日投与量(500 mg/日又は 750 mg/日)、観察期終了時(0 週)の HbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値(標準誤差)

c: 点推定値[両側 95%信頼区間]

治療期終了時(12 週)の HbA1c 変化量について、共分散分析モデルを適用し、対比検定を行った結果、メホルミン単独群に対し 25 mg 併用群において有意な差がみられた(p<0.0001)。

治療期終了時の HbA1c 変化量の投与群間差

| 治療期終了時の HbA1c(NGSP 値)の投与前からの変化量の投与群間差 ^{注 1)} | HbA1c(NGSP 値)(%) | | |
|---|------------------|------------|--------|
| | 点推定値 | 両側 95%信頼区間 | |
| | | 下限 | 上限 |
| アログリプチン 25 mg 1 日 1 回併用投与 -メホルミン塩酸塩単独投与 | -0.86 | -1.015 | -0.702 |

注 1) 治療期終了時(12 週)の HbA1c 変化量を従属変数、観察期終了時(0 週)のメホルミンの 1 日投与量(500 mg/日又は 750 mg/日)、観察期終了時(0 週)の HbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値の投与群間差

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

②空腹時血糖値の変化量(投与 12 週後)

治療期終了時(12 週)の空腹時血糖値について、アログリプチン 25 mg 併用群、メトホルミン単独群の観察期終了時からの変化量は以下のとおりであった。

治療期終了時の空腹時血糖値変化量

| 投与群 | 例数 | 空腹時血糖値 (mg/dL) | | | メトホルミン単独群との投与群間差 ^b |
|--------------------|-----|-------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | 投与前値 ^a | 治療期終了時(投与 12 週) ^a | 投与前からの変化量 ^a | |
| メトホルミン単独群 | 100 | 171.5 (35.60) | 170.7 (39.54) | -0.8 (32.20) | - |
| アログリプチン 12.5mg 併用群 | 92 | 165.1 (33.15) | 146.3 (29.59) ^c | -19.0 (23.23) ^c | -18.24 [-26.32, -10.16] |
| アログリプチン 25mg 併用群 | 96 | 169.9 (32.16) | 146.8 (27.96) | -23.1 (27.84) | -22.38 [-30.87, -13.88] |

a: 平均値(標準偏差)

b: 点推定値[両側 95%信頼区間]

c: n=91

③食後血糖 2 時間値の変化量(投与 12 週後)

治療期終了時(12 週)の食後血糖 2 時間値(食事負荷試験)について、アログリプチン 25mg 併用群、メトホルミン単独群の観察期終了時からの変化量は以下のとおりであった。

治療期終了時の食後血糖 2 時間値変化量

| 投与群 | 例数 | 食後血糖 2 時間値 (mg/dL) | | | メトホルミン単独群との投与群間差 ^b |
|--------------------|-----|--------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | 投与前値 ^a | 治療期終了時(投与 12 週) ^a | 投与前からの変化量 ^a | |
| メトホルミン単独群 | 100 | 244.4 (52.70) | 241.3 (60.21) | -3.1 (43.33) | - |
| アログリプチン 12.5mg 併用群 | 92 | 241.6 (54.70) | 208.0 (53.68) ^c | -33.6 (37.56) ^c | -30.46 [-42.09, -18.84] |
| アログリプチン 25mg 併用群 | 96 | 252.9 (48.55) | 211.2 (46.20) | -42.9 (36.11) | -39.73 [-51.07, -28.40] |

a: 平均値(標準偏差)

b: 点推定値[両側 95%信頼区間]

c: n=91

V. 治療に関する項目

④副作用

副作用の発現頻度はアログリプチン 25 mg 併用群 8.3 % (8/96 例)、12.5 mg 併用群 10.9 % (10/92 例)、メホルミン単独群 10.0 % (10/100 例)であった。

各群の副作用は、アログリプチン 25 mg 併用群で便秘 3.1 % (3/96 例)、腹部不快感 2.1 % (2/69 例)、鼻咽頭炎、動悸、下痢、肝機能異常が各 1.0 % (1/96 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群で、下痢 2.2 % (2/92 例)、耳鳴、便秘、腹部膨満、上腹部痛、悪心、環状紅斑、脂漏性皮膚炎、勃起不全が各 1.1 % (1/92 例)、メホルミン単独群で便秘 2.0 % (2/100 例)、高血圧、腹部不快感、過敏性腸症候群、四肢痛、糖尿病性腎症が各 1.0 % (1/100 例)であった。

重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はみられなかった。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

二重盲検比較試験⁶⁾

| | |
|---------------|---|
| 試験の目的 | 食事療法、運動療法に加えてアログリプチンとして 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 25 mg 1 日 1 回にメホルミン塩酸塩(以下、メホルミン)として 500 mg 1 日 1 回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 25 mg 単独群又はメホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群を対照として検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、無作為割付、アログリプチン 25 mg とメホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群対照及びアログリプチン単独群対照、並行群間比較 |
| 試験の種類 | 第III相、比較対照試験 |
| 対象 | 食事療法、運動療法に加えて、アログリプチン 25mg を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 |
| 主な選択基準 | (1) 観察期中(12 週間)、一定の用法・用量(朝食後投与 25 mg/日)でアログリプチンを服用している者 (2) 観察期開始 8 週後の HbA1c が 6.9%以上 10.5%未満の者 (3) 観察期開始 4 週後及び観察期開始 8 週後の HbA1c の差が、観察期開始 4 週後の HbA1c の 10.0%以内の者 等 |
| 主な除外基準 | (1) 観察期中(12 週間)にアログリプチン以外の糖尿病治療薬(注射剤を含む)を使用した者 (2) 軽度障害を含む腎機能障害のある者[例: 観察期中の推定糸球体ろ過率(eGFR)が 60 mL/min/1.73 m ² 未満] 等 |
| 例数 | 374 例(アログリプチン単独群: 71 例、メホルミン 500mg 1 日 1 回併用群: 152 例、メホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群: 151 例) |
| 投与方法 | <p>観察期(12 週間):アログリプチン 25 mg を朝食後に 1 日 1 回経口投与 治療期(24 週間):アログリプチン 25 mg を朝食後に 1 日 1 回経口投与し、 加えてメホルミン 500 mg 1 日 1 回(朝:250 mg 錠 2 錠、夕:プラセボ錠 1 錠)、 又はメホルミン 250 mg 1 日 2 回(朝:250 mg 錠 1 錠+プラセボ錠 1 錠、夕:250 mg 錠 1 錠)又はプラセボ(プラセボ錠を朝 2 錠、夕 1 錠)を食後に経口投与</p> <p>The diagram illustrates the study timeline from -12 weeks to 24 weeks. It is divided into a 12-week observation period and a 24-week treatment period. Three groups are compared: Metformin 500mg (1 tablet daily), Metformin 250mg (2 tablets daily), and Alogliptin monotherapy (1 tablet daily). The Metformin 500mg group receives 250mg tablets twice daily (morning and evening) plus a placebo tablet in the evening. The Metformin 250mg group receives 250mg tablets once daily in the morning plus a placebo tablet in the morning. The Alogliptin monotherapy group receives a single 25mg tablet daily in the morning. A 'No treatment' (無作為化) arrow points to the start of the treatment period at 0 weeks.</p> |

V. 治療に関する項目

| | |
|-----------------|---|
| 主要評価項目 | 治療期終了時(24週)のHbA1c変化量(治療期終了時－観察期終了時) |
| 副次評価項目 | HbA1c(経時的推移、コントロール指標達成率)、空腹時血糖(経時的推移、変化量) 等 |
| その他の評価項目 | 体重(経時的推移) 等 |
| 統計解析計画 | 治療期終了時(24週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のHbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルを適用する。 調整済み平均値の投与群間差「QD併用群－アログリブチン単独群」の両側95%信頼区間の上側信頼限界が0.00%を下回り、かつ、調整済み平均値の投与群間差「QD併用群－BID併用群」の両側95%信頼区間の上側信頼限界が0.30%を下回った場合に限り、QD併用群のアログリブチン単独群に対する優越性及びQD併用群のBID併用群に対する非劣性が検証されたと判断する。(非劣性の許容限界値:0.30%) QD併用群 : ヌホルミン 500 mg 1日1回併用群 BID併用群 : ヌホルミン 250 mg 1日2回併用群 |

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリブチン/ヌホルミン塩酸塩として25mg/500mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

<患者背景>

患者背景は以下のとおりであった。

| 項目/カテゴリー | | アログリブチン単独群 (n=71) | ヌホルミン併用群 | |
|---|-------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | 500mg 1日1回併用群 (n=152) | 250mg 1日2回併用群 (n=151) |
| 性別 | 男性 | 52(73.2) | 110(72.4) | 106(70.2) |
| | 女性 | 19(26.8) | 42(27.6) | 45(29.8) |
| 年齢(歳) | | 57.2(10.07) | 56.9(8.79) | 57.6(9.72) |
| 年齢区分 | 65歳未満 | 52(73.2) | 119(78.3) | 109(72.2) |
| | 65歳以上 | 19(26.8) | 33(21.7) | 42(27.8) |
| 体重(kg) ^a | | 68.00(13.702) | 69.48(13.074) | 69.55(14.927) |
| 身長(cm) | | 165.3(8.89) | 164.6(8.82) | 164.6(9.12) |
| BMI(kg/m ²) ^a | | 24.72(3.764) | 25.61(4.231) | 25.52(4.344) |
| 2型糖尿病罹病期間(年) | | 7.73(4.666) | 7.02(5.257) | 7.04(5.380) |
| eGFR(mL/min/1.73m ²) ^a | | 88.2(15.99) | 91.0(16.82) | 87.9(17.86) |
| 空腹時インスリン(μU/mL) ^{a,b} | | 9.918(6.8797) | 9.464(6.7691) | 9.342(6.0645) |
| 空腹時グルカゴン(pg/mL) ^a | | 91.7(30.03) | 86.8(21.27) | 89.3(27.98) |
| HOMA-R ^{a,b} | | 4.05(3.238) | 3.87(2.869) | 3.92(2.820) |
| HOMA-β(%) ^{a,b} | | 38.64(29.181) | 36.05(27.848) | 34.27(23.638) |

平均値(標準偏差)、ただし、性別及び年齢区分については例数(%)

a: 観察期終了時(0週)

b: ヌホルミン 500 mg 1日1回併用群では無作為化された全例のうち149例(合計:371例)を解析に用いた。

n: 解析対象集団の例数

V. 治療に関する項目

①HbA1c 変化量(投与 24 週後)

治療期終了時(24 週)の HbA1c 変化量(調整済み平均値)は下表のとおりであった。HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差「メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群－アログリプチン単独群」の点推定値[両側 95 %信頼区間]は、-0.65[-0.821, -0.480]%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回った。また、「メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群－メトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群」の点推定値[両側 95%信頼区間]は、0.11[-0.026, 0.247]%であり、両側 95 %信頼区間の上側信頼限界が事前に設定した非劣性の許容限界値である 0.30 %を下回った。

以上から、メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群のアログリプチン単独群に対する優越性及びメトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群のメトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群に対する非劣性が検証された。

治療期終了時 HbA1c 変化量

| 投与群 | 例数 | HbA1c(NGSP 値) (%) | | |
|--------------------------------------|-----|-------------------|------------------------|--|
| | | 投与前値 ^c | 投与前からの変化量 ^d | メトホルミン 500mg 1 日 1 回併用群との群間差 |
| アログリプチン単独群 | 71 | 7.77(0.780) | 0.16(0.072) | -0.65 [-0.821, -0.480] ^e |
| メトホルミン 500mg 1 日 1 回併用群 ^a | 152 | 7.82(0.820) | -0.49(0.049) | — |
| メトホルミン 250mg 1 日 2 回併用群 ^b | 151 | 7.89(0.791) | -0.60(0.049) | 0.11 [-0.026, 0.247] ^f |

a: アログリプチンとして 25 mg 1 日 1 回、メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 1 回併用投与

b: アログリプチンとして 25 mg 1 日 1 回、メトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回併用投与

c: 平均値(標準偏差)

d: 治療期終了時(24 週)の HbA1c 変化量を従属変数、観察期終了時(0 週)の HbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値(標準誤差)

e: メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群－アログリプチン単独群との群間差(点推定値[両側 95 %信頼区間])

f: メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群－メトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群との群間差(点推定値[両側 95% 信頼区間])

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

治療期終了時(24 週)の HbA1c 変化量について、共分散分析モデルを適用し、メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 1 回併用群とアログリプチン単独群の比較及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 1 回併用投与群とメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回併用投与群の比較を行った結果、メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 1 回併用群のアログリプチン単独群に対する優越性及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 1 回併用投与群のメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回併用投与群に対する非劣性(非劣性の許容限界値:0.30 %)が検証された。

V. 治療に関する項目

治療期終了時の HbA1c 変化量の投与群間差

| 投与前からの変化量の投与群間差 ^{注1)} | HbA1c (NGSP 値) (%) | | |
|---|--------------------|------------|--------|
| | 点推定値 | 両側 95%信頼区間 | |
| | | 下限 | 上限 |
| メトホルミン塩酸塩 500 mg1 日 1 回併用投与 －アログリプチン単独投与 | −0.65 | −0.821 | −0.480 |
| メトホルミン塩酸塩 500 mg1 日 1 回併用投与 －メトホルミン塩酸塩 250 mg1 日 2 回併用投与 | 0.11 | −0.026 | 0.247 |

注 1) 治療期終了時(24 週)の HbA1c 変化量を従属変数、観察期終了時(0 週)の HbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値(標準誤差)

②空腹時血糖値の変化量(投与 24 週後)

治療期終了時(24 週)の空腹時血糖値について、アログリプチン単独群、メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群及びメトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群の観察期終了時からの変化量は以下のとおりであった。

治療期終了時の空腹時血糖値変化量

| 投与群 | 例数 | 空腹時血糖値 (mg/dL) | | |
|---|-----|-------------------|------------------------|---------------------------------------|
| | | 投与前値 ^c | 投与前からの変化量 ^c | メトホルミン 500mg 1 日 1 回併用群との群間差 |
| アログリプチン単独群 | 71 | 162.4(31.03) | 7.4(26.89) | −14.9 [−22.47, −7.42] ^d |
| メトホルミン 500mg 1 日 1 回併用群 ^a | 152 | 164.7(31.02) | −7.6(26.41) | − |
| メトホルミン 250mg 1 日 2 回併用群 ^b | 151 | 165.9(30.92) | −18.2(25.41) | 10.6 [4.73, 16.45] ^e |

a: アログリプチンとして 25 mg1 日 1 回、メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 1 回併用投与

b: アログリプチンとして 25 mg1 日 1 回、メトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回併用投与

c: 平均値(標準偏差)

d: メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群－アログリプチン単独群との群間差(点推定値[両側 95 %信頼区間])

e: メトホルミン 500 mg 1 日 1 回併用群－メトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群との群間差(点推定値[両側 95% 信頼区間])

③副作用

副作用の発現頻度はアログリプチン単独群 4.2 % (3/71 例)、メトホルミン 500 mg1 日 1 回併用群 2.6 % (4/152 例)、メトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群 7.3 % (11/151 例)であった。

各群における副作用は、メトホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群でアミラーゼ増加、リパーゼ増加が各 2.0 % (3/151 例)、便秘 1.3 % (2/151 例)、心房細動、下痢、嘔吐、血中アルブミン減少、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加、脂質異常症、薬疹が各 0.7 % (1/151 例)であった。メトホルミ

V. 治療に関する項目

ン 500 mg 1 日 1 回併用群では、便秘、胃腸障害、倦怠感、薬物性肝障害が各 0.7 % (1/152 例) であった。アログリプチン単独群では、緑内障、軟便、機能的胃腸障害、湿疹が各 1.4 % (1/71 例) であった。また、重篤な副作用は、各群においてみられなかった。

投与中止に至った副作用はメホルミン 500mg 1 日 1 回併用群で胃腸障害 0.7 % (1/152 例)、メホルミン 250 mg 1 日 2 回併用群で薬疹 0.7 % (1/151 例) であり、アログリプチン単独群ではみられなかった。

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg) を食直前又は食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験^{5,7)}

| | |
|-----------------|---|
| 試験の目的 | 第II/III相メトホルミン併用試験を完了した被験者を対象として、アログリプチンとメトホルミン塩酸塩(以下、メトホルミン)を 40 週間(第II/III相メトホルミン併用試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週間)継続して併用投与した際の安全性及び有効性について検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、継続長期投与 |
| 試験の種類 | 第II/III相 |
| 対象 | 第II/III相メトホルミン併用試験を完了した 2 型糖尿病患者 |
| 例数 | 287 例(アログリプチン 12.5 mg 併用群:142 例、アログリプチン 25 mg 併用群:145 例) |
| 投与方法 | <p>第II/III相メトホルミン併用試験の治療期 12 週来院時の翌日から、アログリプチンとして 12.5 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回朝食前及びメトホルミン 500 mg/日 1 日 2 回食後又は 750 mg/日 1 日 3 回食後に 40 週間経口投与</p> <p>The diagram illustrates the study timeline from -12 weeks to 52 weeks. At 0 weeks, randomization (無作為化) and the start of the study (本試験開始) occur. The study is divided into two phases: a 12-week phase (第II/III相メトホルミン併用試験) and a 40-week continuation phase (第II/III相メトホルミン併用試験(継続長期投与試験)).</p> <p>Three groups are shown:</p> <ul style="list-style-type: none"> Group 1 (Alogliptin 12.5mg 併用群): Receives Alogliptin (12.5mg/日) and Metformin (500 or 750mg/日) from 0 to 52 weeks. Group 2 (Alogliptin 25mg 併用群): Receives Alogliptin (25mg/日) and Metformin (500 or 750mg/日) from 0 to 52 weeks. Group 3 (Alogliptin 12.5mg (12週~)併用群 / Alogliptin 25mg (12週~)併用群): Receives a placebo for Alogliptin from -12 to 0 weeks, then switches to Alogliptin (12.5mg/日 or 25mg/日) and Metformin (500 or 750mg/日) from 0 to 52 weeks. |
| 主要評価項目 | 有害事象 |
| 副次評価項目 | HbA1c(経時的推移)、空腹時血糖(経時的推移) 食事負荷試験における血糖(経時的推移) |
| その他の評価項目 | 体重(経時的推移) 等 |

本試験の HbA1c(NGSP 値)は HbA1c(JDS 値)×1.02+0.25 で換算した。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

<患者背景>

患者背景は以下のとおりであった。

| 項目/カテゴリー | | アログリプチン 12.5mg 併用群 (n=142) | アログリプチン 25mg 併用群 (n=145) |
|--------------------------------------|----|-------------------------------|-----------------------------|
| 性別 | 男性 | 96 (67.6) | 101 (69.7) |
| | 女性 | 46 (32.4) | 44 (30.3) |
| 年齢(歳) | | 53.4 (8.12) | 51.8 (8.41) |
| 体重(kg) ^a | | 68.88 (12.654) | 70.41 (13.599) |
| 身長(cm) | | 163.9 (8.31) | 164.0 (8.62) |
| BMI(kg/m ²) ^a | | 25.61 (4.190) | 26.08 (4.107) |
| 2型糖尿病罹病期間(年) | | 6.35 (5.163) | 6.26 (4.517) |
| 空腹時 C-ペプチド(ng/mL) ^a | | 1.68 (0.670) | 1.88 (0.861) |

平均値(標準偏差)、ただし性別については例数(%)

a: ベースライン(0週)

n: 解析対象集団の例数

①HbA1c 変化量(投与52週後)

治療期終了時における投与前値からの変化量(平均値)は、以下のとおりであった。

治療期終了時の HbA1c 変化量

| 投与群 | HbA1c(NGSP 値)(%) ^a | | | |
|--------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 投与前値 | メホルミン 1日2回 又は1日3回 併用投与 | メホルミン 1日2回 併用投与 | メホルミン 1日3回 併用投与 |
| アログリプチン 12.5mg 併用群 | 8.01 (0.947) ^b | -0.44 (0.723) ^b | -0.55 (0.569) ^d | -0.34 (0.841) ^d |
| アログリプチン 25mg 併用群 | 8.09 (0.852) ^c | -0.59 (0.787) ^c | -0.67 (0.721) ^e | -0.51 (0.837) ^f |

メホルミン 1日2回併用投与:メホルミン塩酸塩 250mg 1日2回

メホルミン 1日3回併用投与:メホルミン塩酸塩 250mg 1日3回

a: 平均値(標準偏差)、b:n=142、c:n=145、d:n=71、e:n=67、f:n=78

V. 治療に関する項目

②血糖値の変化量(投与 52 週後)

治療期終了時における空腹時血糖値及び食事負荷試験における食後血糖 2 時間値の観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

治療期終了時の血糖値変化量

| 投与群 | 空腹時血糖値(mg/dL) ^a | | 食後血糖 2 時間値(mg/dL) ^a | |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | 投与前値 | 変化量 | 投与前値 | 変化量 |
| アログリプチン 12.5mg 併用群 | 167.4 (35.97) ^b | -16.4 (25.81) ^d | 241.5 (58.49) ^b | -27.2 (45.82) ^d |
| アログリプチン 25mg 併用群 | 170.0 (34.50) ^c | -17.7 (29.54) ^c | 249.2 (51.11) ^c | -33.7 (47.07) ^c |

a: 平均値(標準偏差)、b:n=142、c:n=145、d:n=141、e:n=143

③副作用

副作用の発現頻度は、アログリプチン 25 mg 併用群 20.0 % (29/145 例)、12.5 mg 併用群 18.3 % (26/142 例)であった。

各群の副作用は、アログリプチン 25 mg 併用群で鼻咽頭炎、鉄欠乏性貧血、高カリウム血症、低血糖症、心室性期外収縮、心不全、動悸が各 0.7 % (1/145 例)であった。アログリプチン 12.5 mg 併用群では、感染性腸炎、貧血、浮動性めまい、耳鳴、心室性期外収縮が各 0.7 % (1/142 例)であった。

重篤な副作用は、アログリプチン 25 mg 併用群で心不全 0.7 % (1/145 例)、12.5 mg 併用群で感染性腸炎 0.7 % (1/142 例)であった。

投与中止に至った副作用は、アログリプチン 12.5 mg 併用群で感染性腸炎、肝機能異常、肝障害が各 0.7 % (1/142 例)で、25 mg 併用群ではみられなかった。

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

特定使用成績調査(終了)

| | |
|--------|--|
| 試験の目的 | 使用実態下における腎機能障害(軽度)を有する又は肝機能障害(軽度又は中等度)を有する又は高齢(65歳以上)の2型糖尿病患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。また、前治療薬としてアログリプチンとして25mg及びメホルミン塩酸塩として500mgを併用投与している患者において、本剤への切替えに伴う服薬アドヒアランスの向上と有効性との関連性を検討する。 |
| 調査方式 | 中央登録方式 |
| 症例数 | 収集症例数 1,024 例(目標症例数 600 例) |
| 調査期間等 | 実施期間:平成29年2月から令和元年10月、観察期間:12ヵ月間 |
| 主な評価項目 | 安全性 : 副作用 ほか 有効性 : HbA1c 値、服薬遵守率 |
| 主な試験結果 | <p><安全性> 特定使用成績調査における副作用発現状況は、「腎機能障害あり」で 2.9 % (11/373 例)、「腎機能障害なし」で 0.9 % (6/638 例)、「肝機能障害あり」で 1.5 % (7/466 例)、「肝機能障害なし」で 1.8 % (10/545 例)、「高齢者」で 1.9 % (14/719 例)、「非高齢者」で 1.0 % (3/292 例)、「心血管系リスク」で 0 % (0/1,011 例)であった。</p> <p><有効性> 特定使用成績調査の有効性解析対象症例 1,008 例において、本剤投与開始後の HbA1c 値の平均値±標準偏差は、開始時、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後、最終評価時でそれぞれ、7.34±1.07(909 例)、7.26±1.03(673 例)、7.18±1.00(795 例)、7.06±0.98(816 例)、7.06±0.94(737 例)、7.10±0.98(733 例)、7.07±1.01(984 例)であった。 また、本剤投与開始前3ヵ月以内のアログリプチンの服薬遵守率が90%以上及び50%未満であった患者の割合は87.3%(487/558 例)及び3.0%(17/558 例)であり、メホルミンの服薬遵守率が90%以上及び50%未満であった患者の割合は86.2%(618/717 例)及び2.1%(15/717 例)であった。 本剤の服薬遵守率が90%以上及び50%未満であった患者の割合は、投与開始3ヵ月後では93.6%(808/863 例)及び0.1%(1/863 例)であり、12ヵ月後では93.1%(757/813 例)及び0.2%(2/813 例)であった。</p> |

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)
ビグアナイド系化合物

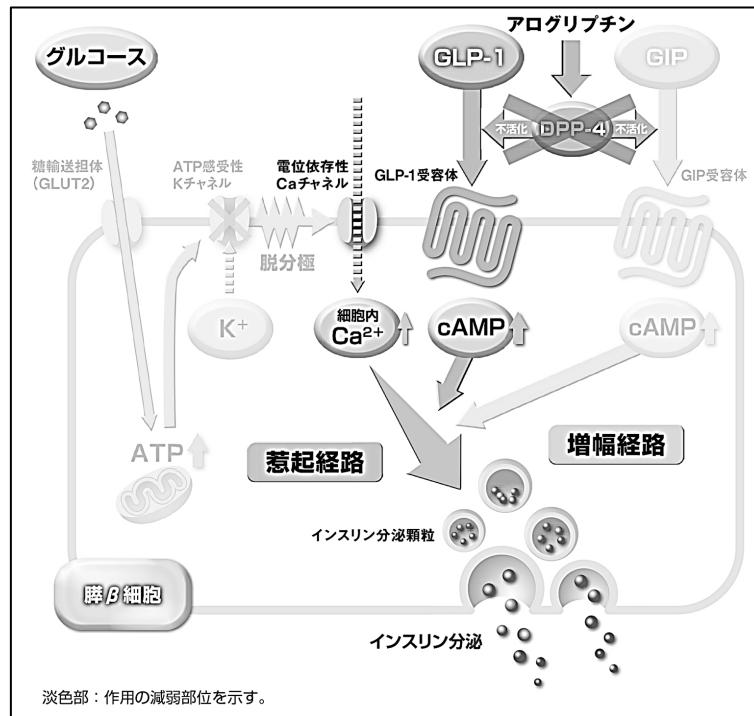
注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イニシク配合錠の有効成分は、DPP-4 阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩とビグアナイド系薬であるメホルミン塩酸塩である。アログリプチンは DPP-4 を選択的に阻害し、生体内における GLP-1 の血中濃度を上昇させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を促し血糖を低下させる^{8,9,10)}。また、メホルミン塩酸塩は膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。主要な血糖降下作用として、肝臓での糖新生抑制、末梢での糖利用促進、腸管からのグルコース吸収抑制などが提唱されている¹¹⁾。

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 チャンネルの閉鎖、細胞膜の脱分極、電位依存性 Ca チャンネルの開口により細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、インスリン分泌を促進する。

【増幅経路】

インクレチンはそれぞれの受容体に結合し、細胞内 cAMP を産生・増加させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を増強する。しかしながら、インクレチンは分泌後速やかに 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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

●アログリプチン安息香酸塩

1) DPP-4 に対する阻害作用

①DPP-4 活性に対する阻害活性 (*in vitro*)¹²⁾

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 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用い、基質として Gly-Pro-pNA・Tos を用い、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*)¹³⁾

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

平均値 (標準誤差) (各測定は少なくとも 4 回行った)

<試験方法>

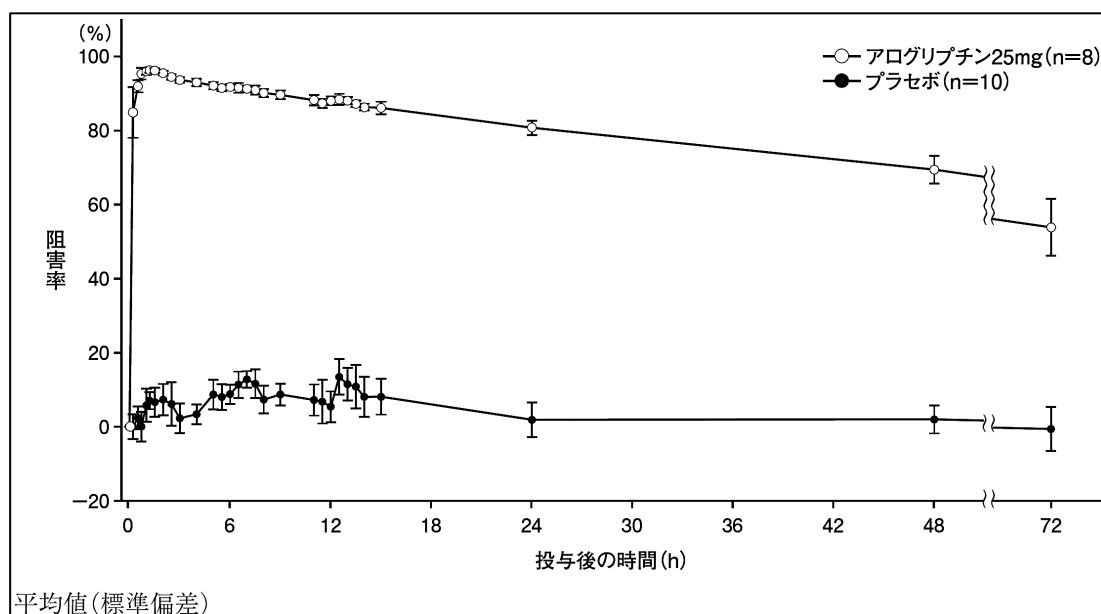
ヒト組換え型精製酵素を用いた。DPP-4、DPP-2、DPP-8、DPP-9 及び FAP/seprase の酵素活性は Ala-Pro-AFC を基質として用い、反応で生じる AFC の蛍光強度 (Ex: 400nm/Em: 505 nm) を指標に測定した。PREP の酵素活性は benzyloxycarbonyl Gly-Pro-AMC を基質として用い、反応で生じる AMC の蛍光強度 (Ex: 375nm/Em: 460 nm) を指標に測定した。Tryptase の酵素活性は α-N-benzyloxycarbonyl-lysine thiobenzyl ester を基質として用い、反応で生じる thiobenzyl alcohol の吸光度 (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)¹⁴⁾

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

血漿中 DPP-4 阻害率の推移



<試験方法>

健康成人男子 18 例を対象に、アログリプチンとして 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。

2) 肥満 2 型糖尿病モデルにおける膵 β 細胞への影響(*ob/ob* マウス)⁹⁾

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 週間混餌投与したところ、血漿中の DPP-4 活性の阻害、血中糖化ヘモグロビン濃度の有意な低下(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 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。

3) 活性型 GLP-1 増加作用

①非肥満 2 型糖尿病モデル(N-STZ-1.5 ラット)^{15,16)}

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、血漿中の DPP-4 活性の用量依存的な低下、及び活性型 GLP-1 濃度の用量依存的な上昇を認めた(いずれも $p \leq 0.025$ 、片側 Shirley-Williams 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

②肥満 2 型糖尿病モデル(Wistar Fatty ラット)¹⁶⁾

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、活性型 GLP-1 濃度は有意に増加した ($p \leq 0.025$ 、片側 Shirley-Williams 検定)。

4) 血糖低下作用

①非肥満 2 型糖尿病モデル(N-STZ-1.5 ラット)^{15,16)}

絶食した 23 週齢の雄性 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 3mg/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 0.1mg/kg 以上で有意に上昇した (いずれも $p \leq 0.025$ 、片側 Williams 検定)。

②肥満 2 型糖尿病モデル(Wistar Fatty ラット)^{16,17)}

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 ($p \leq 0.025$ 、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) 正常ラットにおける血漿グルコース及び血漿インスリン濃度への影響(SD ラット)¹⁶⁾

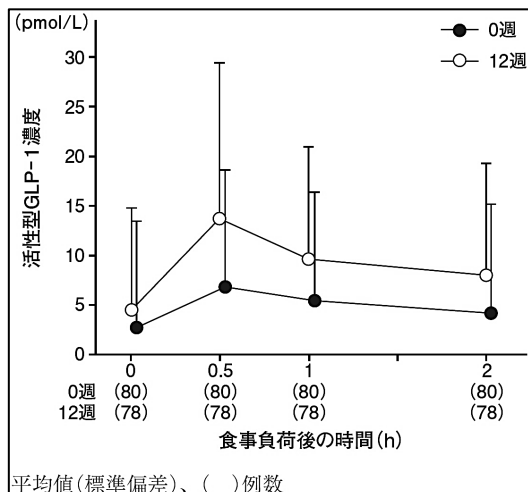
絶食した 7 週齢の雄性 SD ラット(各群 6 例)にアログリプチンとして 30 及び 100 mg/kg を経口投与したところ、血漿グルコース濃度及び血漿インスリン濃度に影響を与えなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

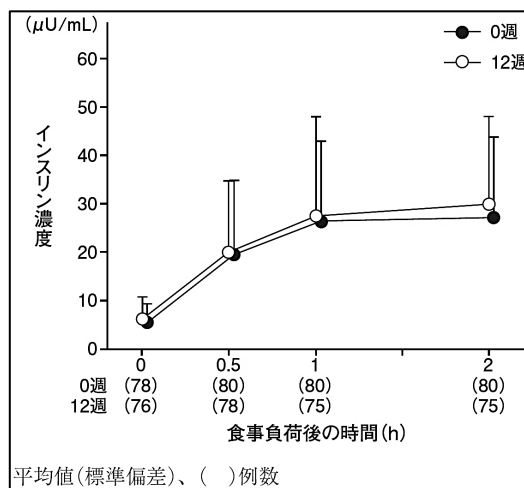
6) 食事負荷試験(2型糖尿病患者)^{18,19)}

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

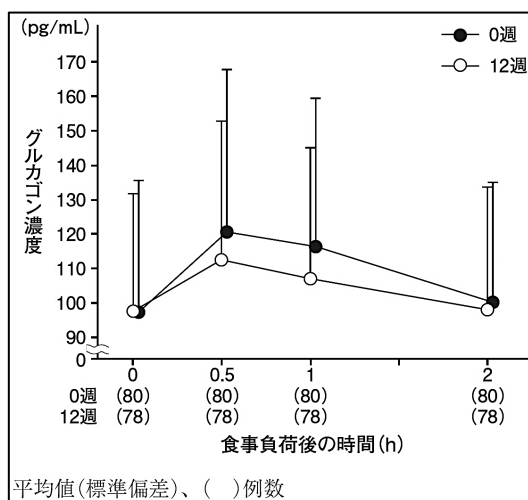
活性型 GLP-1 濃度の推移



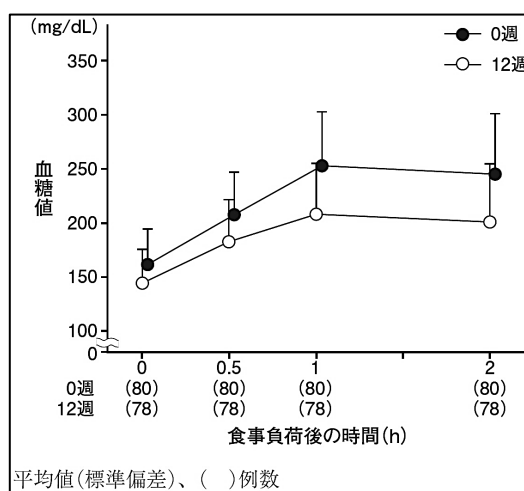
インスリン濃度の推移



グルカゴン濃度の推移



血糖値の推移



<試験方法>

対象患者: 食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(80例)
 投与方法: アログリプチンとして25mgを1日1回朝食前に12週間経口投与し、対照観察期終了時(0週)及び治療期終了時(12週)に食事負荷試験を行った。

VI. 薬効薬理に関する項目

●メトホルミン塩酸塩

1) 血糖低下作用(マウス、ラット、ウサギ)

<参考>

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス²⁰⁾、ラット²¹⁾等)において血糖低下作用を示す。
この血糖低下作用はエタノール(ウサギ)²²⁾、クロルプロマジン(ラット)²¹⁾、クロルプロチキセン(ラット)²¹⁾により抑制される。

2) 糖代謝改善作用(2型糖尿病患者)²³⁾

[外国人データ]

メトホルミン塩酸塩投与により、糖代謝は有意に促進された。

糖代謝改善作用

| 測定項目 | 投与前 | 投与 10 週後 |
|-------------------------|--------------|----------------|
| ブドウ糖注入率 (mg/kg・min) | 4.29 (0.82) | 5.05 (0.87) * |
| 全身ブドウ糖処理率 (mg/kg・min) | 3.91 (0.69) | 4.73 (0.70) * |
| ブドウ糖クリアランス (mL/kg・min) | 4.58 (0.89) | 5.29 (0.87) * |
| 非酸化的ブドウ糖処理率 (mg/kg・min) | 1.50 (0.50) | 2.48 (0.45) * |
| 内因性ブドウ糖産生率 (mg/kg・min) | -0.49 (0.07) | -0.20 (0.10) |
| ブドウ糖酸化 (mg/kg・min) | 2.40 (0.22) | 2.25 (0.35) |
| 脂質酸化 (mg/kg・min) | 0.57 (0.06) | 0.56 (0.08) |
| エネルギー消費 (Kcal/kg・24h) | 21.36 (0.59) | 21.49 (0.68) |
| ブドウ糖 (mmol/L) | 4.8 (0.1) | 5.0 (0.1) * |
| インスリン (pmol/L) | 372.6 (14) | 329 (23) ** |
| 乳糖 (mmol/L) | 0.67 (0.05) | 0.80 (0.04) ** |

平均値(標準誤差)、n=8、*:p<0.05、** :p<0.01(投与前に対する paired t 検定)

<試験方法>

2型糖尿病患者 8 例を対象に、メトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回投与し、最大 1,000 mg の 1 日 2 回投与になるまで 1 週間毎に 500 mg ずつ漸増した(4 週間)。その後、1,000 mg を 1 日 2 回 6 週間投与した。メトホルミン塩酸塩投与前、投与 10 週後に正常血糖高インスリンクランプ法を用いて糖代謝を測定した。

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アログリブチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

●アログリプチン安息香酸塩とメトホルミン塩酸塩 併用

肥満 2 型糖尿病モデルにおける GLP-1 と血糖への影響²⁴⁾

肥満 2 型糖尿病モデルである雌性 Wistar Fatty ラットにおける単回投与試験において、アログリプチンとメトホルミン塩酸塩との併用投与で、相乗的な血漿 GLP-1 の増加及び糖負荷後の血漿グルコース面積の相加的な低下が認められた。

(3)作用発現時間・持続時間

●アログリプチン安息香酸塩¹⁴⁾

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。

●メトホルミン塩酸塩

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

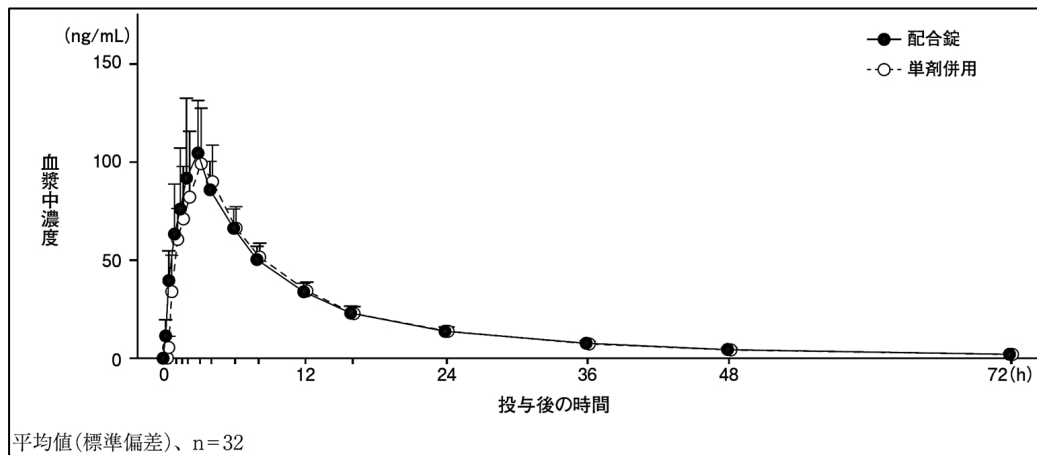
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

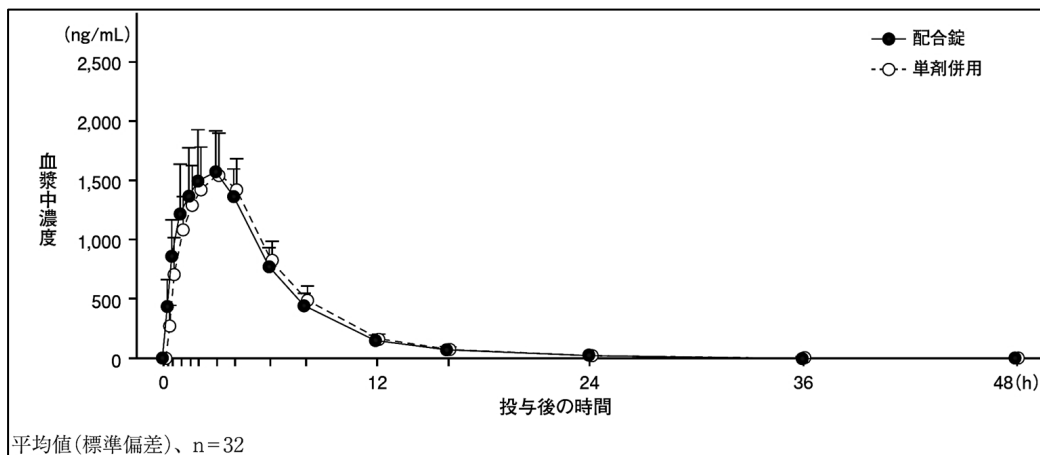
1) 生物学的同等性¹⁾

健康成人男子 32 例にアログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg (配合錠投与) 又はアログリプチンとして 25 mg 及びメホルミン塩酸塩 500 mg (単剤併用投与) をクロスオーバー法で絶食下に単回経口投与した。配合錠と単剤併用投与時の血漿中アログリプチン未変化体の AUC_{0-72h} 及び C_{max}、並びにメホルミンの AUC_{0-48h} 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)の範囲内であることから、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



メホルミンの血漿中濃度の推移



VII. 薬物動態に関する項目

薬物動態学的パラメータ

| パラメータ | | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | AUC (ng・h/mL) ^a | T _{1/2} (h) |
|-----------------|------|--------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| アログリプチン 未変化体 | 配合錠 | 122.3 (29.25) | 3.00 (1.50, 6.00) | 1,280.2 (146.69) | 18.50 (3.06) |
| | 単剤併用 | 120.1 (22.95) | 3.00 (1.00, 4.00) | 1,264.6 (148.14) | 18.31 (3.40) |
| メトホルミン | 配合錠 | 1,722.5 (373.66) | 2.50 (1.00, 4.00) | 10,624.4 (1,933.78) | 4.61 (0.62) |
| | 単剤併用 | 1,700.9 (309.21) | 3.00 (1.50, 4.00) | 10,690.3 (1,710.52) | 5.37 (3.86) |

平均値(標準偏差)、ただし T_{max} は中央値(最小値, 最大値)、n=32、a: アログリプチンは AUC_{0-72h}、メトホルミンは AUC_{0-48h}

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男子 12 例にアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg 配合錠を絶食下で単回投与したときの薬物動態学的パラメータは下記のとおりであった²⁾。

| パラメータ | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | AUC _{0-72h} (ng・h/mL) | T _{1/2} (h) |
|---------|--------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| 代謝物 M-I | 0.42 (0.295) | 2.864 (0.7775) | 9.49 (7.746) | 26.09 (3.9939) |

平均値(標準偏差)、n=12 (T_{max} は n=11、T_{1/2} は n=9)

(3) 中毒域

該当資料なし

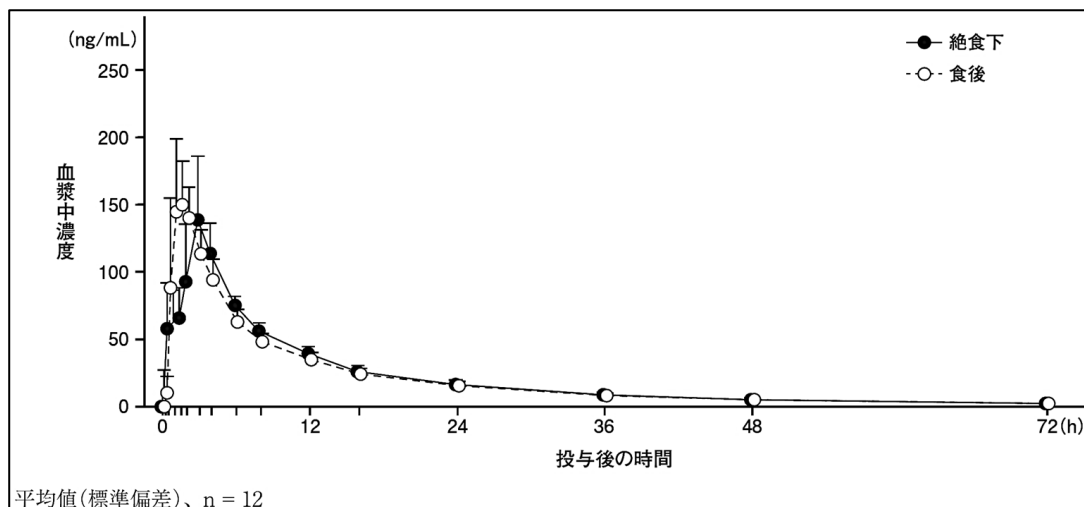
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

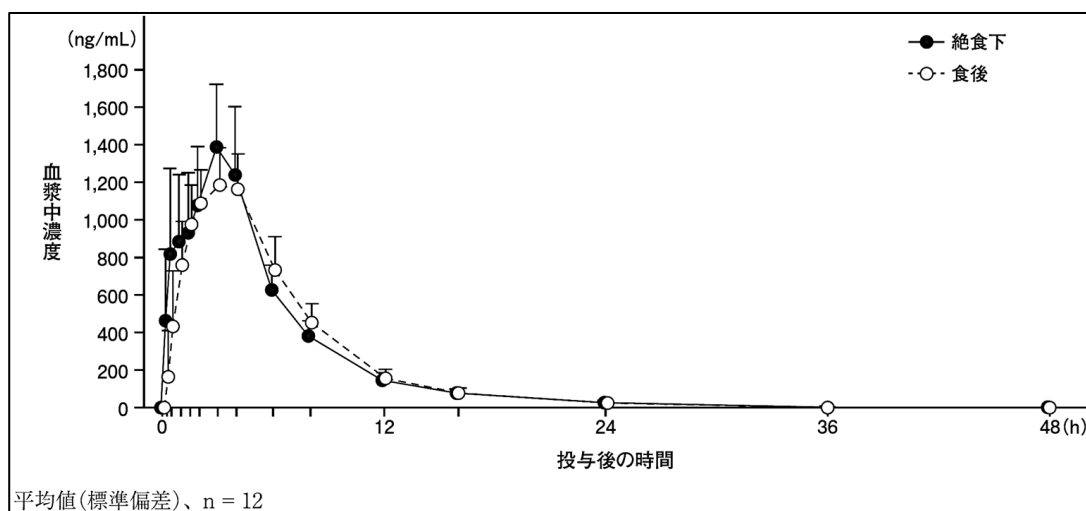
健康成人男子 12 例にアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg 配合錠を絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与した。絶食下投与と比較した食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、アログリプチンではそれぞれ 12.5 %増加及び 1.4 %減少し、メトホルミンではそれぞれ 14.1 %減少及び 1.8 %減少した²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

アログリプチン未変化体の血漿中濃度の推移



メトホルミンの血漿中濃度の推移



薬物動態学的パラメータ

| パラメータ | | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | AUC (ng·h/mL) ^a | $T_{1/2}$ (h) |
|-----------------|-----|-------------------|-------------------|----------------------------|---------------|
| アログリプチン 未変化体 | 絶食下 | 154.9 (38.72) | 3.00 (2.00, 4.00) | 1,494.9 (159.42) | 17.94 (2.05) |
| | 食後 | 173.4 (38.45) | 1.00 (0.50, 3.00) | 1,472.8 (172.59) | 19.24 (2.89) |
| メトホルミン | 絶食下 | 1,473.3 (300.19) | 3.00 (0.50, 4.00) | 9,157.3 (1,684.53) | 5.29 (1.17) |
| | 食後 | 1,251.7 (164.03) | 3.00 (0.50, 4.00) | 8,991.8 (1,284.97) | 4.34 (0.71) |

平均値(標準偏差)、ただし T_{max} は中央値(最小値, 最大値)、n=12、a:アログリプチンは AUC_{0-72h} 、メトホルミンは AUC_{0-48h}

VII. 薬物動態に関する項目

2) アログリプチンとメトホルミン

[外国人データ]

健康成人(17例)にアログリプチンとして100 mgを1日1回及びメトホルミン塩酸塩として1,000 mgを1日2回6日間反復経口併用投与した時(3×3クロスオーバー試験)、アログリプチンの C_{max} 及びAUCに併用投与による影響はみられなかった。一方、メトホルミンの C_{max} に影響はみられず、AUCは単独投与時に比較して18.9%増加した²⁵⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

3) アログリプチンとその他の薬剤の影響

[外国人データ]

アログリプチンとピオグリタゾン(CYP2C8基質)、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र्फアン(CYP2D6基質)、ミダゾラム(CYP3A4基質)、アトルバスタチン(CYP3A4基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4基質)、フェキシソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)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みられなかった。

26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37)。

*:ボグリボースのみ日本人データ

4) メトホルミンとその他の薬剤の影響

[外国人データ]

①メトホルミン及びシメチジン

健康成人(7例)にメトホルミン塩酸塩として250 mgを1日1回及びシメチジンとして400 mgを1日2回併用投与した時、シメチジンの薬物動態には併用投与による影響がみられなかったが、メトホルミンのAUCが約50%増加した³⁸⁾。

②メトホルミン及びドルテグラビル

健康成人(30例)に対しメトホルミン塩酸塩500 mg/日とドルテグラビル50 mg/日及び100 mg/日を併用して反復投与した時、メトホルミンの C_{max} がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した³⁹⁾。

③メトホルミン及びバンデタニブ

健康成人(14例)に対しメトホルミン塩酸塩1,000 mg/日とバンデタニブ800 mg/日を併用して単回投与した時、メトホルミンの C_{max} 及びAUC_{0-∞}がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した⁴⁰⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態学的パラメータはモデルによらない解析により推定した。

(2) 吸収速度定数

●アログリプチン安息香酸塩

該当資料なし

●メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

健康成人 4 例にメトホルミン塩酸塩 500 mg を経口投与したときの吸収速度定数は 0.291 (0.024)h⁻¹であった[平均値(標準偏差)]⁴¹⁾。

(3) 消失速度定数

健康成人 32 例に本剤(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg 含有)を絶食下で単回経口投与したとき、見かけの消失相の消失速度定数は、アログリプチン未変化体 0.03850 (0.0065241)h⁻¹、メトホルミン 0.1532 (0.021684)h⁻¹であった[平均値(標準偏差)]¹⁾。

(4) クリアランス

健康成人 32 例に本剤(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg 含有)を絶食下で単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは、アログリプチン未変化体 18.97 (2.3602) L/h、メトホルミン 48.40 (8.3311) L/h であった[平均値(標準偏差)]¹⁾。

(5) 分布容積

[外国人データ]

健康成人男女 17 例にアログリプチン安息香酸 100 mg 及びメトホルミン塩酸塩 1,000 mg を併用して 6 日間反復経口投与したときの見かけの分布容積は、アログリプチン未変化体 463.8 (80.0)L、メトホルミン 2,091.5 (844.8)L であった[平均値(標準偏差)、メトホルミン n=15]⁴²⁾。

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

①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⁴³⁾。

②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⁴³⁾。

③バイオアベイラビリティ

＜参考＞[ラット、イヌ]

経口及び静脈内投与時のAUC値から求めたバイオアベイラビリティは、ラットで35.8(7.1)%、イヌで85.7(4.9)%であった[平均値(標準偏差)]⁴³⁾。

●メホルミン塩酸塩

[外国人データ]

①吸収部位

ゆっくりと小腸上部より吸収される⁴⁴⁾。

②バイオアベイラビリティ

静注時と経口投与時からみたバイオアベイラビリティは50～60%であった⁴¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

●アログリプチン安息香酸塩

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

●アログリプチン安息香酸塩

<参考> [ラット]

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3 mg/kg)を経口投与したとき、 ^{14}C 濃度は低いアログリプチン及びその由来成分は胎児血漿に移行し、胎児血漿中の主成分はアログリプチンであった⁴⁵⁾。

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 | 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 | 総放射能 | 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 | 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 | 総放射能 | 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 | 0.008(0.001) | 0.037(0.008) | 0.046(0.004) | 0.009(0.002) | 0.002(0.000) |

平均値(標準偏差)、n=3、LOQ: 定量限界値

●メトホルミン塩酸塩

<参考> [ラット、ウサギ]

ラット、ウサギで胎児への移行が認められた⁴⁶⁾。

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

<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⁴⁷⁾。

アログリプチンの乳汁への移行性

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

平均値(標準偏差)、n=3、LOQ: 定量限界値

●メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

2 型糖尿病の成人女性 5 例にメトホルミン塩酸塩 1 回 500 mg を産後 1 日目から 1 日 2 回反復経口投与したとき、乳汁中に血中の 0.63 倍のメトホルミンが移行した⁴⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

●アログリプチン安息香酸塩

<参考> [ラット]

ラットに $[^{14}\text{C}]$ アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3 mg/kg)を単回経口投与したとき、多くの組織における ^{14}C 濃度は投与4時間後にピークに達した。投与4時間後の組織内 ^{14}C 濃度は、消化管を除き腎臓で最も高く、次いで肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順であった。これらの組織内 ^{14}C 濃度はいずれも血漿中濃度より高く、 $[^{14}\text{C}]$ アログリプチン及びその由来成分は広く組織に分布した。しかし、脳及び脊髄中の ^{14}C 濃度は血漿中より低かった⁴⁹⁾。

アログリプチンの各組織への移行性

| 組織 | 総放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 、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 |
| 腎臓 | 2.622 (0.137) | 3.028 (0.531) | 2.163 (0.086) | 0.905 (0.161) | 0.119 (0.026) |
| 精巣 | 0.042 (0.006) | 0.120 (0.004) | 0.132 (0.005) | 0.073 (0.007) | 0.016 (0.002) |
| 骨格筋 | 0.086 (0.004) | 0.143 (0.027) | 0.064 (0.004) | 0.003 (0.000) | <LOQ |
| 皮膚 | 0.117 (0.010) | 0.152 (0.030) | 0.084 (0.002) | 0.014 (0.001) | 0.005 (0.001) |
| 白色脂肪 | 0.026 (0.005) | 0.044 (0.006) | 0.021 (0.003) | <LOQ | <LOQ |
| 大腿骨 | 0.051 (0.022) | 0.070 (0.012) | 0.019 (0.005) | <LOQ | <LOQ |
| 骨髄 | 0.264 (0.028) | 0.350 (0.052) | 0.158 (0.017) | 0.012 (0.003) | <LOQ |
| 膀胱 | 0.452 (0.164) | 0.980 (0.434) | 0.529 (0.066) | 0.056 (0.006) | 0.022 (0.010) |
| 胃壁 | 2.021 (0.356) | 1.246 (0.375) | 0.231 (0.042) | 0.025 (0.005) | 0.005 (0.002) |
| 腸壁 | 4.046 (0.617) | 3.342 (1.819) | 1.866 (0.029) | 0.113 (0.015) | 0.025 (0.002) |

平均値 (標準偏差)、n=3、LOQ: 定量限界値

VII. 薬物動態に関する項目

●メトホルミン塩酸塩

<参考>〔ラット〕

[¹⁴C]メトホルミン 100 mg/kg をラットに経口投与すると、2 時間後に腸管内に約 50 %、肝臓に 1.22 %の放射能が残存した。筋肉は肝臓の 1/10 以下、血液では極めて低い濃度であった⁵⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

●アログリプチン安息香酸塩

<参考>〔in vitro〕

[¹⁴C]アログリプチンを 0.01~10 µg/mL の濃度で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⁵¹⁾。

●メトホルミン塩酸塩

<参考>〔in vitro〕

[¹⁴C]メトホルミン (50、500、5,000 ng/mL) をヒト血清に添加したとき、ほとんど結合は認められなかった⁵²⁾。

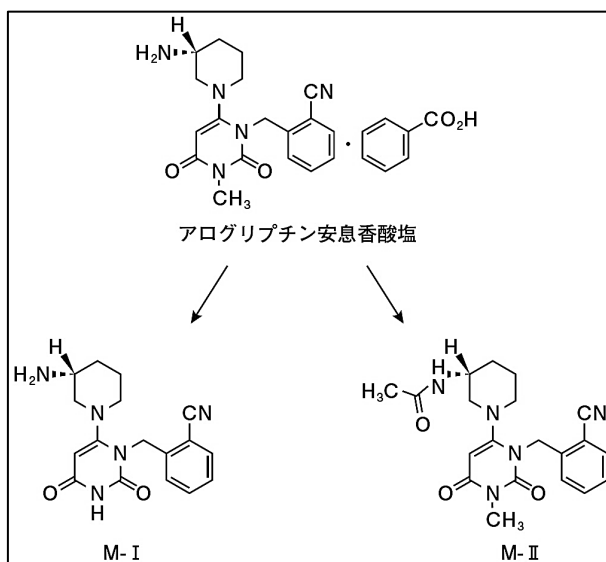
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

●アログリプチン安息香酸塩

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⁵³⁾。

推定代謝経路



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

●メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

ヒト体内では代謝されない⁵⁴⁾。

(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^{55,56)}。

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⁵⁷⁾。

●メトホルミン塩酸塩

<参考> [in vitro]

チトクローム P450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 に影響を与えなかった⁵⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

●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を示した⁵⁹⁾。

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¹⁴⁾。

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-II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^{53,60)}。

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

①排泄部位及び経路

健康成人 12 例にアログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg 配合錠を絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したとき、アログリプチン及びメホルミンは主に尿中に排泄された²⁾。

②排泄率

健康成人 12 例にアログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg 配合錠を絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したとき、投与 72 時間後までのアログリプチンの累積尿中排泄率は、それぞれ 73.7%、74.5%であった。また、投与 48 時間後までのメホルミンの累積尿中排泄率は、それぞれ 50.6%、50.1%であった⁶⁾。

単回投与時の尿中排泄率※

| 化合物 | 絶食下投与 (n=12) | 食後投与 (n=12) |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| アログリプチン関連化合物 Total | 76.168 (3.7213) | 76.878 (6.4295) |
| アログリプチン未変化体 | 73.728 (3.9140) | 74.547 (6.4048) |
| M-I | 0.588 (0.3884) | 0.536 (0.3816) |
| M-II | 1.853 (1.1929) | 1.796 (1.1696) |
| メホルミン | 50.626 (7.6377) | 50.067 (7.6636) |

単位: %、平均値(標準偏差)

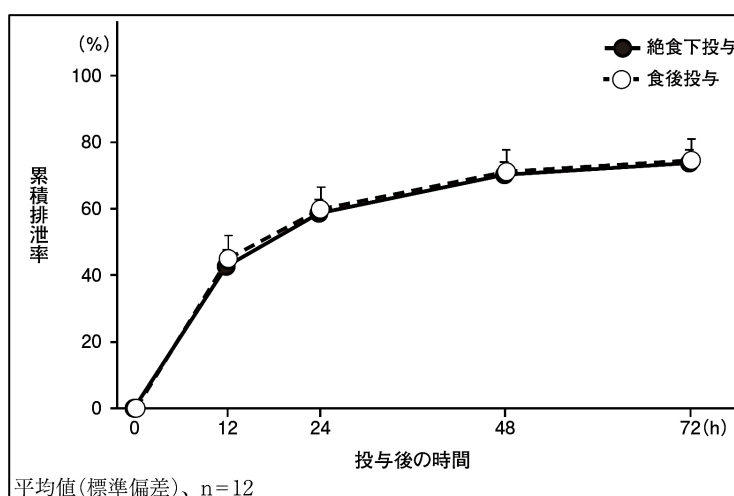
※ : アログリプチンは投与 72 時間後まで、メホルミンは投与 48 時間後まで

アログリプチン関連化合物 Total : アログリプチン未変化体、M-I、M-IIの合計値

絶食下投与: 朝食絶食下投与

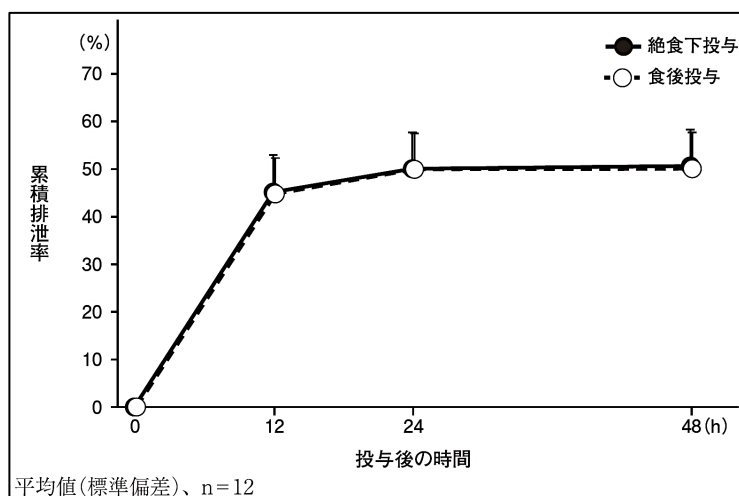
食後投与 : 朝食開始 30 分後投与

アログリプチン未変化体の累積尿中排泄率



VII. 薬物動態に関する項目

メホルミンの累積尿中排泄率



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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]

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⁶²⁾。

●メホルミン塩酸塩

[外国人データ]

メホルミン塩酸塩 3,400 mg、2,550 mg 又は 1,700 mg を反復投与する糖尿病治療中で乳酸アシドーシスになった患者に透析を行ったところ、メホルミンの総除去量はそれぞれ、1,105 mg、694 mg 及び 688 mg であった⁶³⁾。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

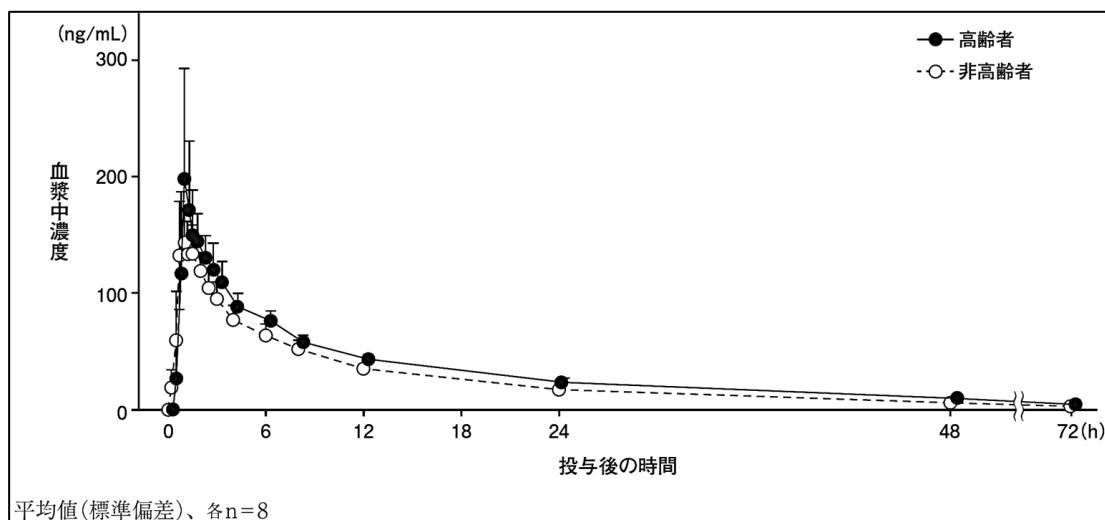
10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者での検討

●アログリプチン安息香酸塩

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学的パラメータは以下のとおりであった。高齢者の C_{max} 、 AUC_{0-inf} は、非高齢者と比較して47.7%の増加がみられた⁶⁴⁾。

アログリプチンの血漿中濃度の推移



薬物動態学的パラメータ

| 投与条件 | 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) |

平均値(標準偏差)、各n=8

*: 中央値(最小値, 最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 腎機能障害者での検討

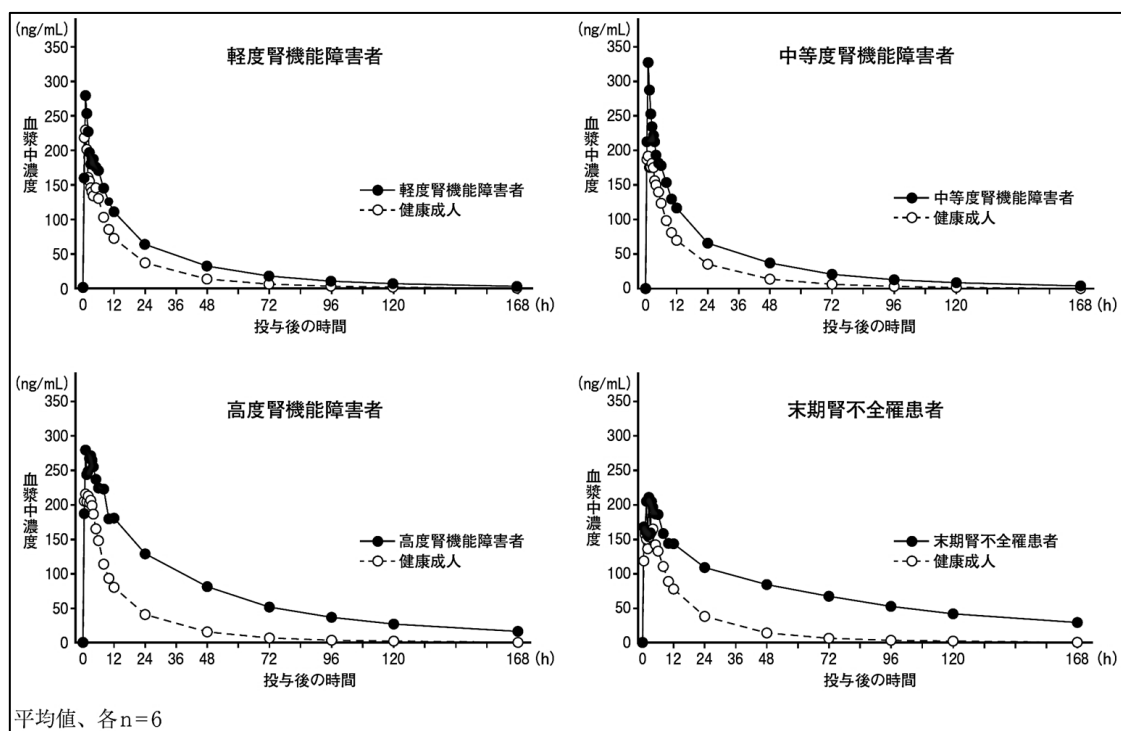
アログリプチン安息香酸塩単剤投与による検討

[外国人データ]

軽度腎機能障害者(Ccr: $51 \leq \sim \leq 80 \text{ mL/min}$)、中等度腎機能障害者(Ccr: $30 \leq \sim \leq 50 \text{ mL/min}$)、高度腎機能障害者(Ccr: $< 30 \text{ mL/min}$)、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学的パラメータは、下記のとおりであった。

AUC が年齢、性別を対応させた健康成人と比較して中等度腎機能障害者で 2.1 倍、高度腎機能障害者で 3.2 倍、末期腎不全罹患患者で 3.8 倍に増加した⁶²⁾。

アログリプチンの血漿中濃度の推移



VII. 薬物動態に関する項目

薬物動態学的パラメータ

| 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 |
| 健常成人 | 278.22 | 0.68 | 3,216.92 | 27.89 |
| 中等度障害者 | 326.58 | 1.25 | 6,430.03 | 40.01 |
| 健常成人 | 229.60 | 1.25 | 3,034.01 | 25.61 |
| 高度障害者 | 309.12 | 2.75 | 12,342.82 | 60.92 |
| 健常成人 | 243.31 | 1.51 | 3,521.24 | 23.12 |
| 末期腎不全罹患患者 | 261.87 | 2.00 | 15,037.05 | 80.04 |
| 健常成人 | 198.84 | 2.75 | 3,154.58 | 28.65 |

調整済み幾何平均、a: 中央値、b: 算術平均、各 n=6

注意: 本剤の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アログリプチン/メホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

(3) 中等度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]

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh*スコア: 7~9) 8 例及び人種、性別、年齢、体重及び喫煙状態を対応させた健康成人 8 例にアログリプチンとして 25mg を空腹時に単回投与したときの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。中等度肝機能障害者の C_{max}、AUC_{0-tlqc} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均は、健康成人と比較してそれぞれ 7.7%、10.1%及び 9.0%減少した⁶⁵⁾。

*: 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

薬物動態学的パラメータ

| 対 象 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) ^{a)} | AUC _{0-tlqc} (ng・h/mL) | AUC _{0-inf} (ng・h/mL) | T _{1/2} (h) ^{b)} |
|-----------|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 中等度肝機能障害者 | 113.52 | 2.00 | 1,281.27 | 1,362.28 | 20.75 |
| 健康成人 | 122.94 | 1.50 | 1,424.40 | 1,497.11 | 18.32 |

調整済み幾何平均、a: 中央値、b: 算術平均、各 n=8

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[2.1、2.3、8.1、9.2、9.3、11.1.1 参照]
- 1.2 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
[8.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照]

<解説>

本剤の配合成分であるメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

乳酸アシドーシスを起こしやすい状態の有無を確認の上、本剤の適応を判断すること。

①機序

本剤の配合成分であるメトホルミンをはじめとしたビグアナイド系薬剤は、主として肝臓における乳酸からの糖新生を抑制することにより血糖降下作用をあらわすとされており、ビグアナイド系薬剤の投与によって乳酸は増加する。通常はそれに応じて乳酸の代謝が増加するため乳酸値のバランスが保たれるが、以下の 1)、2)の場合、このバランスが崩れ、血中乳酸値が上昇し、乳酸アシドーシスが発現するおそれがある。

- 1) 肝臓での代謝能以上に乳酸が増加した場合
- 2) 肝臓での乳酸の代謝能が低下している場合

②承認時までの臨床試験成績

2 型糖尿病患者に本剤を投与した臨床試験は実施していない。承認時までに行われた国内臨床試験では、アログリプチン 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与された 152 例において、乳酸アシドーシスの発現はみられなかった。また、副作用として便秘、胃腸障害、倦怠感を各 1 例(0.7%)認めているが、いずれも軽度又は中等度であり、治験期間中に乳酸上昇はみられなかった。

これら事象は治験薬の投与中止又は継続中に回復した。

③安全対策

本剤の配合成分であるメトホルミンや、その類薬であるフェンホルミンで 1970 年代後半に致死的な乳酸アシドーシスが多数報告され、フェンホルミンは発売中止、メトホルミンは承認用量がメトホルミン塩酸塩として 500~1,500 mg/日から最高用量 750 mg/日に変更となった経緯がある(現在の 1 日最高投与量は 2,250 mg)。ビグアナイド系薬剤による乳酸アシドーシスは、現在ではまれな副作用であることが判明してきているものの、特に乳酸アシドーシスを起こしやすい患者においては、本剤による重篤な乳酸アシドーシスの未然防止のための安全対策が重要となる。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

乳酸アシドーシスの治療は、基礎にある乳酸代謝を阻害する状態の是正が第一となる。本剤投与中に乳酸アシドーシスが疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止して診断を確定させるとともに、それと並行して血液透析による乳酸とピグアナイド系薬剤の除去、乳酸を含まない輸液による強制利尿、炭酸水素ナトリウム静注等によるアシドーシスの補正などの治療法を考慮のうえ、適切な処置を行うこと。

なお、高血糖を伴う場合もあるので、その場合にはインスリン投与等により血糖の是正も考慮すること。

注意:本剤の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg)を食直前又は食後に経口投与する。」である。

<参考>

乳酸アシドーシス(lactic acidosis)

種々の原因によって血中の乳酸が増加する結果、著しい代謝性アシドーシスを起こして昏睡に陥る予後不良の病態で、初発症状として最も注意すべきものは胃腸障害であり、食欲不振、悪心・嘔吐、心窩部痛などを訴え、意識障害、呼吸刺激、脱水、血管虚脱を認めることがある。一般的には血中乳酸値が5 mM(45 mg/dL)以上で動脈血pH 7.35未満の場合に乳酸アシドーシスと診断される。

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 次に示す患者[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.1、11.1.1 参照]

- ・乳酸アシドーシスの既往のある患者
- ・重度の腎機能障害(eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)[9.2.1 参照]
- ・重度の肝機能障害のある患者[9.3.1 参照]
- ・心血管系、肺機能に高度の障害(ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等)のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者[嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
- ・脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者(下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等)
- ・過度のアルコール摂取者[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。][10.1 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 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。また、メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.1、11.1.1 参照]
- 2.4 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者[低血糖を起こすおそれがある。][11.1.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.6 本剤の各成分又はピグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 2.1 本剤の配合成分であるメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。
メトホルミンにより乳酸アシドーシスを発現したとの報告があること、特に上記のような乳酸アシドーシスを起こしやすい患者に投与して発現した例も含まれていたことから設定している。
(「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
- 2.2 経口糖尿病用薬共通の注意事項である。
重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては、インスリン療法が絶対的適応であり、また、1型糖尿病は本剤の効能ではない。重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者では、その基本的病態である細胞内外の脱水、ケトアシドーシス、電解質喪失、高血糖に対する是正を行わなければならない、経時的に得られる検査結果を参考に、適切なインスリンの投与、水分及び電解質の補給を積極的に行うことが必要である。
- 2.3 経口糖尿病用薬共通の注意事項である。
重症感染症を合併する糖尿病では、感染によるインスリン抵抗性の増大等により血糖値が著しく上昇し、糖尿病性昏睡に至ることもあり、インスリン注射による的確な血糖管理が望まれる。手術前後の患者では、精神的なストレス、手術侵襲による身体的ストレス、術後の感染症等による血糖コントロール状況の変化が考えられることから、安定した血糖値が得られるまでインスリンによる的確な血糖管理が望まれる。
重篤な外傷のある患者では、外傷による身体的・精神的なストレスによる血糖コントロール状況の変化が考えられることから、インスリン注射による的確な血糖管理が望まれる。
また、これらの病態では乳酸アシドーシスを起こしやすいことが知られている。
- 2.4 糖尿病用薬共通(α -グルコシダーゼ阻害剤を除く)の注意事項である。
食事摂取が適切でない場合には、薬剤の吸収自体も不規則となり、血糖値のコントロールが不良となる可能性が高く、低血糖を起こすおそれがある。脳下垂体機能不全または副腎機能不全を合併している患者では、グルココルチコイド分泌不全により血糖値が下がった際に十分な血糖値の回復ができず、低血糖に至ると遷延する可能性がある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

①承認時までの臨床試験成績

2 型糖尿病患者に本剤を投与した臨床試験は実施していない。承認時までに行われた国内臨床試験では、アログリプチン 25 mg 及びメホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与された 152 例に低血糖の発現はみられていない。

②安全対策

低血糖が発現した場合には、患者への指導を含め、以下のような一般的な低血糖に対する対応を行うこと。

- 医師が対応する場合は、まず直ちに血糖値を測定(POCT 機器簡易法)し、低血糖症であることを確かめ、20 %グルコース注射液 40 mL(50 %グルコース注射液の場合は 20 mL)を静脈内に投与する。投与後、改めて血糖値を測定し、意識の回復と血糖値の上昇を確認し、意識が回復したら炭水化物の経口摂取を患者に勧め、回復しない場合はグルコースの静脈内投与を繰り返す。
- 経口摂取が不可能な場合、1回使い切りのグルカゴン点鼻粉末剤であるバクスマー®(3 mg)を点鼻する。あるいはグルカゴン注射液があれば1バイアル(1 mg)を筋肉注射するとともに、直ちに医療機関と連絡を取る。
- 低血糖が遷延する場合には、必ず医療機関で治療を受けるように、家族を含めて情報を共有する。
- 経口摂取が可能な場合は、ブドウ糖(10 g)、ブドウ糖を含む飲料(150~200 mL)、またはショ糖(砂糖で 20 g)を摂取する。なお、 α -グルコシダーゼ阻害剤を併用している場合は必ずブドウ糖を選択する。
- 約 15 分後、低血糖がなお持続するようならば再度同一量を摂取する。

(日本糖尿病学会編・著 糖尿病治療ガイド 2022-2023、p.99, 2022 年 文光堂)より一部引用

2.5 本剤の配合成分であるメホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はないが、メホルミンの動物試験では催奇形作用が報告されている。

(「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項参照)

2.6 一般的留意事項である。

このような患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤による過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

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

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. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1** メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。
[1.1、1.2、2.3、11.1.1 参照]
- (1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能(eGFR 等)及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.1、5.4、9.2、9.3、9.8 参照]
- (2) 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2 阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。[2.1、10.2 参照]
- (3) 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
- ・過度のアルコール摂取を避けること。[2.1、10.1 参照]
 - ・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良(シックデイ)の時は脱水状態が懸念されるため、一旦服用を中止し、医師に相談すること。[2.1、9.1.2 参照]
 - ・乳酸アシドーシスの症状(胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等)があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.1 参照]
- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[10.2 参照]
- 8.2** 低血糖を起こすおそれがあるので、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。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3** アログリプチンにより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。
[11.1.3 参照]
- 8.4** 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2~3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.5** 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する時には注意すること。[11.1.2 参照]
- 8.6** 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。[10.2 参照]
- 8.7** アログリプチンと 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

- 8.8 メトホルミンとイメグリミンは作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミンの国内臨床試験⁶⁶⁾において、ビッグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。[10.2 参照]

<解説>

- 8.1 本剤の配合成分であるメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。
乳酸アシドーシスの発現とその重篤化を予防するため、患者及びその家族に対して十分指導すること。(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
腎機能障害のある患者では、腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇することで、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。したがって、本剤の投与開始前及び投与中には上記(1)及び(2)に注意すること。(「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照)
肝機能障害のある患者では、肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸が蓄積しやすくなるため、本剤投与により乳酸アシドーシスが発現しやすくなる可能性が考えられる。したがって、本剤投与中は定期的に患者の肝機能を確認すること。(「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照)
脱水による循環不全により乳酸アシドーシスを起こすことがあることから、脱水症状がみられた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置をすること。また、利尿剤や SGLT2 阻害剤等の利尿作用を有する薬剤との併用時には脱水に注意すること。
ヨード造影剤の使用により腎機能が低下することがあり、メトホルミンが体内に蓄積する可能性がある。このため、肝臓での乳酸の代謝能以上に血中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスにつながるおそれがある。ヨード造影剤を用いた検査を行う場合には、検査前に本剤の投与を一時的に中止し、またヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開せず、患者の状態に注意して再開するなど、慎重に投与すること*。
*: ESUR Guidelines on Contrast Media version 7.0, European Society of Urogenital Radiology, 2009.
Manual on Contrast Media version 6, American College of Radiology, 2008.
- 8.2 糖尿病用薬による糖尿病治療において、低血糖は重要で基本的な注意事項である。患者に対し低血糖症状及びその対処法について十分説明すること。
- 8.3 本剤の配合成分であるアログリプチンの「使用上の注意」に準じて設定している。
市販後にアログリプチン投与例において急性膵炎が発現した例が報告されている。
本剤投与中、持続する腹痛、嘔吐等の異常がみられた場合には、急性膵炎の発現を疑い、本剤の投与を中止すること。また、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、また、アミラーゼ分画などを測定し、腹部超音波検査や腹部 CT 等の画像検査にて確定診断を行うこと。急性膵炎と診断されたら、意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度のモニタリングを経時的に実施し、十分な量の輸液を行う等の適切な処置を行うこと。(「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.4 一般的に糖尿病の治療変更を行ったときには、約 2～3 ヶ月間経過を観察し、効果が不十分

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

な場合には、他の治療法を考慮する必要がある。

8.5 糖尿病用薬共通の注意事項である。

低血糖症状を起こすことがあるので、患者の体調や生活状況などに留意し、自動車の運転、機械の操作、また高所作業等を行う際には注意するよう指導すること。

[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成 26 年 1 月 7 日付)]

8.6 本剤と他の糖尿病用薬との併用については、臨床成績がなく、安全性は確認されていない。

8.7 アログリプチンを含む DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は同じ GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。アログリプチンと GLP-1 受容体作動薬との併用については、臨床成績がなく、有効性及び安全性は確認されていない。

8.8 本剤の配合成分であるメホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

イメグリミンの国内臨床試験において、イメグリミンとビッグアナイド系薬剤を併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたと報告されている。(「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- ・激しい筋肉運動をしている患者

[8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症

メホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

アログリプチンにより腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.7 参照]

<解説>

9.1.1 糖尿病用薬共通(α -グルコシダーゼ阻害剤を除く)の注意事項である。

- ・食事摂取が不規則な場合には、薬物の吸収自体も不規則となり血糖値のコントロールが不良となる可能性が高く、低血糖を起こすおそれがある。また、栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態では肝臓におけるグルコースの貯蔵が十分に行えず、本剤等の糖尿病用薬の作用により血糖値が低下した際に、血糖値を回復させるだけのグルコースを生成できない可能性が高く、低血糖に至る可能性が考えられる。
- ・筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖に至る可能性が考えられる。また、運動により消費された筋肉、肝臓のグリコーゲンの回復のためのグリコーゲン合成は運動終了後 12~24 時間持続して亢進するため、かなり遅れて低血糖が起こることも考えられる。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 9.1.2 本剤の配合成分であるメホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。
重症感染症のある患者に対する本剤の投与は禁忌であるが、その他の感染症のある患者についても、本剤の投与により乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから、慎重に投与すること。
- 9.1.3 本剤の配合成分であるアログリプチンの「使用上の注意」に準じて設定している。
市販後にアログリプチン投与例において腸閉塞を含むイレウスの発現例が報告されている。患者から腸閉塞を含むイレウスが疑われる症状の報告があった場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

| |
|---|
| <p>9.2 腎機能障害患者 腎臓における排泄が減少しメホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。また、アログリプチンの血中濃度が上昇する。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1 参照]</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満)又は透析患者(腹膜透析を含む) 投与しないこと。[2.1 参照]</p> <p>9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者(eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) 本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。[5.4、8.1 参照]</p> <p>9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者(eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) [8.1 参照]</p> |
|---|

<解説>

本剤の配合成分であるメホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。
腎機能の低下はメホルミンの血中濃度上昇につながるおそれがあり、乳酸アシドーシスが発現しやすくなる可能性が考えられる。(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
また、重篤な腎障害のある患者では、インスリン(外因性または内因性)、スルホニルウレア薬などの代謝が阻害され蓄積するために、本剤によるインスリン抵抗性の改善が相加的に作用し低血糖が発現しやすくなる可能性が考えられるので、この点については注意が必要である。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1 参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.1 参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.1 参照]

<解説>

本剤の配合成分であるメホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

肝機能障害のある患者では、肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸が蓄積しやすくなるため、メホルミンの投与により乳酸アシドーシスが発現しやすくなる可能性が考えられる。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(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。メホルミンでは、動物試験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。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。[2.5、11.1.1 参照]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。万一、本剤投与中の妊娠が確認された場合には、投与を中止し、他の糖尿病用薬への切り換えを検討すること。

メホルミンでは、ラットに 500 又は 1,000 mg/kg、妊娠第 1 日より 12 日間、1 日 1 回経口投与した場合、両投与群において、死亡胎児及び奇形胎児が認められている⁴⁶⁾。

また、妊娠は乳酸アシドーシスの危険因子として知られており、メホルミン投与により乳酸アシドーシスが発現するおそれがある。

一方、アログリプチンでは、そのラベル体(¹⁴C-アログリプチン)を妊娠 18 日目のラットに経口投与(3mg/kg)して胎盤及び胎児へのアログリプチン由来成分の移行を調べたところ、母体血漿を含めた組織の中で、全ての採取時点において胎盤が最も高い¹⁴C濃度を示した。羊水、胎児血漿及び胎児ホモジネート中の¹⁴C濃度は胎盤及び母体血漿中濃度に比べて低いものであった。このことから、アログリプチン及びその由来成分は胎盤には移行しやすいものの、胎児への移行性は低いと考えられる。(「Ⅶ.5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。メホルミン及びアログリプチンでは、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

<解説>

授乳ラットにおいてアログリプチン及びその代謝物は乳汁に移行し、母体中の血漿濃度低下とともに乳汁中の濃度も低下することが確認されている。

アログリプチンのラベル体(¹⁴C-アログリプチン)を出産 14 日目のラットに経口投与(3 mg/kg)して、0.5、4、8 時間後における ¹⁴C の血漿中濃度はそれぞれ 0.150、0.116、0.043 µg/mL であり、乳汁中濃度はそれぞれ 0.281、0.159、0.056 µg/mL である。また、メホルミンも動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。授乳中の女性には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳しないことが望ましい。「Ⅶ.5. (3) 乳汁への移行」の項参照)

(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。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児においては、本剤の有効性及び安全性を検討する試験を行っていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

[1.2、8.1、9.2、9.3、11.1.1、16.6.1-16.6.3 参照]

- ・本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認すること。メホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。
- ・腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、メホルミンによる乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- ・血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<解説>

本剤の配合成分であるアログリプチン及びメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。一般的に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性が考えられ、慎重に投与することが望まれる。

腎機能低下によりメトホルミンの血中濃度上昇につながるおそれがあり、また、肝機能低下により肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸が蓄積しやすくなるため、メトホルミンの投与により乳酸アシドーシスが発現しやすくなる可能性が考えられる。

アログリプチンの高齢者における薬物動態

健康な高齢者男子(8例:65~85歳、平均68.9±2.0歳)を対象に、アログリプチン25mgを単回投与した際の薬物動態の検討では、未変化体のAUC及びC_{max}が非高齢男子(8例:20~35歳、平均22.5±2.1歳)と比較してそれぞれ30.3%及び47.7%高くなった。(「VII. 10. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

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

| 10.1 併用禁忌(併用しないこと) | | |
|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アルコール(過度の摂取) [2.1、8.1、11.1.1 参照] | 乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取(飲酒)を避けること。 | 肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。 |

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意(併用に注意すること) | | |
|---|--|------------------------------------|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| ヨード造影剤 [8.1、11.1.1 参照] 腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン 等 [11.1.1 参照] | 乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。 | 併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下する。 |
| 利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤 等 [8.1、11.1.1 参照] | 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 | 利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。 |
| 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 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 イメグリミン インスリン製剤 等 [8.6、11.1.2 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。 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン | 浮腫を発現するおそれがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤(フロセミド等)を投与するなど適切な処置を行うこと。 | 併用により循環血漿量が増加するおそれがある。 |
| 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブラート系の高脂血症治療薬 ワルファリン 蛋白同化ホルモン剤 等 | 血糖が低下するおそれがある。 | 併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。 |
| 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ピラジナミド イソニアジド ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤 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。 |
| OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ イサブコナゾニウム ピミテスピブ 等 [16.7.3 参照] | メホルミンの作用が増強するおそれがある。 | OCT2、MATE1、又は、MATE2-Kを介したメホルミンの腎排泄が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。 |
| イメグリミン [8.8 参照] | 消化器症状の発現に注意すること。 | 特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<解説>

1)ヨード造影剤、ゲンタマイシン等の腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤

本剤の配合成分であるメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

ヨード造影剤や、ゲンタマイシン等の腎毒性の強い抗生物質の使用により腎機能が低下することがあり、メトホルミンが体内に蓄積する可能性がある。このため、肝臓での乳酸の代謝能以上に血中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスにつながるおそれがある。ヨード造影剤を用いた検査を行う場合には、検査前に本剤の投与を一時的に中止し、またヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開せず、患者の状態に注意して再開するなど、適切な処置が必要である。

また、脱水による循環不全により乳酸アシドーシスを起こすことがあることから、利尿剤や SGLT2 阻害剤等の利尿作用を有する薬剤併用時に脱水症状がみられた場合は本剤の投与を中止したうえで、適切な処置を行うことが必要である。

乳酸アシドーシスに関する使用上の注意事項については「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項を参照。

2)糖尿病用薬

本剤の配合成分であるアログリプチン及びメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。他の糖尿病用薬を併用している患者では、本剤の作用に加えて併用している糖尿病用薬の血糖改善作用が相加的に作用し、低血糖を起こす可能性が考えられる。

低血糖に関する使用上の注意事項については「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」及び「VIII. 8. 副作用」の項を参照。

3)血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合

本剤の配合成分であるアログリプチン及びメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。本項に例示している薬剤と本剤との相互作用については検討されていないが、上記薬剤は糖尿病用薬の血糖降下作用を増強又は減弱することが知られている。上記薬剤に加えて本剤を投与する際には、上記薬剤の作用に本剤の血糖降下作用が加わることに十分留意し、低血糖や血糖コントロールの悪化を来たさないように留意する必要がある。

【血糖降下作用を増強すると考えられる機序】

①β-遮断薬

非特異的 β-遮断薬は、肝臓での糖新生を抑制するため、低血糖からの回復が遅れたり、遷延すると考えられている。

②サリチル酸製剤

サリチル酸製剤は、それ自体が血糖降下の特性を有していることから、本剤の血糖降下作用を増強するおそれがある。

③モノアミン酸化酵素阻害薬

機序は不明であるが、単独投与でも血糖降下を引き起こすことが報告されている。これは、膵臓へ直接作用し、インスリン分泌を促進することによると推測されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

④フィブラート系の高脂血症治療薬

機序は不明であるが、フィブラート系の高脂血症治療薬は、それ自体が血糖降下作用を有しており耐糖能を改善することが知られている。

【血糖降下作用を減弱すると考えられる機序】

①アドレナリン

末梢組織のブドウ糖取り込みを抑制し、肝臓での糖新生を促進し、血糖値が上昇する可能性がある。また、インスリン分泌抑制も考えられる。

②副腎皮質ホルモン

ステロイド性糖尿病として知られるように血糖上昇、糖尿病の誘発が知られており、本剤の効果を減弱させるおそれがある。

③甲状腺ホルモン

血糖上昇を示す報告があることから、本剤の効果を減弱させるおそれがある。

(Stockley's Drug interactions 11th ed., The Pharmaceutical Press, London, 2016.)

4)OCT2、MATE1、又は MATE2-K を阻害する薬剤

本剤の配合成分であるメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

メトホルミンとシメチジン、ドルテグラビル、バンデタニブとの相互作用について以下の報告がある。

- ・健康成人(7例)に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのAUCが約50%増加した³⁸⁾。
- ・ドルテグラビル又はバンデタニブとの併用によりメトホルミンの血中濃度が上昇したとの文献報告がある^{39,40)}。

5)イメグリミン

本剤の配合成分であるメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。イメグリミンの国内臨床試験⁶⁶⁾において、イメグリミンとビグアナイド系薬剤を併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告がある。(「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

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 乳酸アシドーシス(頻度不明)

血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す。予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、2.1、2.3、5.4、8.1、9.1.2、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2、11.2、13.1、13.2.1 参照]

11.1.2 低血糖(頻度不明)

低血糖があらわれることがある。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(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)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。[2.4、8.2、8.5、9.1.1、10.2、17.1 参照]

11.1.3 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。[8.3 参照]

11.1.4 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。

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

11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

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

11.1.7 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]

11.1.8 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

11.1.9 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。

<解説>

11.1.1、11.1.2

乳酸アシドーシス、低血糖に関する使用上の注意事項については「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 7. 相互作用」、「VIII. 8. 副作用」、「VIII. 6. (5) 妊婦」、「VIII. 6. (8) 高齢者」及び「VIII. 10. 過量投与」の項を参照。

11.1.3 市販後にアログリプチン投与例において急性膵炎が発現した例が報告されている。

本剤投与中、持続する激しい腹痛、嘔吐等の異常がみられた場合には、急性膵炎の発現を疑い、本剤の投与を中止すること。また、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、アミラーゼ分画などを測定し、腹部超音波検査や腹部 CT 等の画像検査にて、確定診断を行うこと。急性膵炎と診断されたら、意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度のモニタリングを経時的に実施し、十分な量の輸液を行う等の適切な処置を行うこと。(「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.4 市販後にアログリプチン投与例において重篤な肝機能障害の発現例が報告されている。

本剤投与中に重篤な肝機能障害あるいは黄疸を認めた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 市販後にアログリプチン投与例において皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群、以下 SJS)及び多形紅斑の発現例が報告されている。本剤投与中、38℃以上の高熱、眼の充血・眼脂、口唇のびらん・疼痛、呼吸苦、浮腫性紅斑等がみられた場合、SJS、多形紅斑の発現を疑い、本剤の投与を中止し、ステロイド投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 市販後にアログリプチン投与例において横紋筋融解症の発現例が報告されている。

本剤投与中に筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇及び尿中ミオグロビン上昇などの異常がみられた場合には、横紋筋融解症の発現を疑い、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、筋障害が強い場合には、筋骨格より流出した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかる結果、急性腎不全を併発することがあるので、腎機能にも注意が必要である。

11.1.7 市販後にアログリプチン投与例において腸閉塞を含むイレウスの発現例が報告されている。本剤投与中に高度の便秘、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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「VIII. 6. (1). 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.8 市販後にアログリプチン投与例において間質性肺炎の発現例が報告されている。本剤投与中に発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽等があらわれた場合には、間質性肺炎の発

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

現を疑い、本剤の投与を中止し、CRP、LDH、KL-6、SP-D 等のマーカーを検査するとともに、胸部 X 線写真、胸部 CT、動脈血ガス分析等を実施すること。また必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 11.1.9 市販後にアログリプチン投与例において類天疱瘡の発現例が報告されている。本剤投与中に水疱、びらん等があらわれた場合には、類天疱瘡の発現を疑い、皮膚科医と相談のうえ、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | |
|--------------------|--------------------|---|
| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | | 発疹、そう痒、じん麻疹 |
| 消化器 ^{注1)} | 胃腸障害、便秘 | 下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、鼓腸、消化不良、胃炎、胃腸炎、放屁増加 |
| 血液 | | 貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加 |
| 肝臓 | 肝機能異常 | |
| 腎臓 | | BUN 上昇、クレアチニン上昇 |
| 精神神経系 | | 四肢のしびれ |
| 代謝異常 | | CK 上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加 |
| その他 | 倦怠感 ^{注1)} | 頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 ^{注1)} 、めまい・ふらつき、味覚異常、鼻咽頭炎、浮腫、発汗、脱力感、関節痛、動悸、空腹感、ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注2)} |

注 1) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。[11.1.1 参照]
注 2) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

<解説>

本剤の配合成分であるアログリプチン及びメトホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

●アログリプチン

2 型糖尿病患者に本剤を投与した臨床試験は実施していない。承認時までに行われた国内臨床試験でアログリプチン 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与された症例における副作用は、便秘、胃腸障害、倦怠感、薬物性肝障害(いずれも 0.7%、1/152 例)であった。

●メトホルミン

メトホルミンによる消化器症状は頻度の高い副作用として知られており、投与初期や増量時に多く認められている。消化器症状は乳酸アシドーシスの初期症状の可能性もあるので、症状に応じて適切な処置を行うこと。

下痢・嘔吐などの場合は脱水症状になる可能性があるため、これら症状がみられた場合には十分に水分を摂取するなど患者へ指導すること。また、消化器症状が激しい場合又は持続する場合などは乳酸アシドーシスの初期症状の可能性もあるため、本剤の投与を中止する等適切な処置を行うこと。

乳酸アシドーシスに関する使用上の注意事項については、「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 7. 相互作用」、「VIII. 8. 副作用」、「VIII. 6. (5) 妊婦」、「VIII. 6. (8) 高齢者」及び「VIII. 10. 過量投与」の項を参照。

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

| | |
|------------|-----|
| 解析対象例数 | 152 |
| 副作用発現症例数 | 4 |
| 副作用発現件数 | 4 |
| 副作用発現頻度(%) | 2.6 |

■種類別副作用発現頻度

| 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|-----------------------|---------|
| 胃腸障害 | 2(1.3) |
| 便秘 | 1(0.7) |
| 胃腸障害 | 1(0.7) |
| 一般・全身障害および 投与部位の状態 | 1(0.7) |
| 倦怠感 | 1(0.7) |
| 肝胆道系障害 | 1(0.7) |
| 薬物性肝障害 | 1(0.7) |

ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.17.1)に記載されている用語(Preferred Term:基本語)で表示している。
(承認時集計:2016年9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 症状

メホルミンにより乳酸アシドーシスが起こることがある。[11.1.1 参照]

13.2 処置

13.2.1 アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。[11.1.1 参照]

13.2.2 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]

<解説>

本剤の過量投与はメホルミンの血中濃度上昇につながり、乳酸アシドーシスが発現するおそれがあることから、メホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

乳酸アシドーシスに関する使用上の注意事項については「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 7. 相互作用」、「VIII. 8. 副作用」、「VIII. 6. (5) 妊婦」、「VIII. 6. (8) 高齢者」及び「VIII. 10. 過量投与」の項を参照。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。

14.2 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。

<解説>

14.1 本剤とオルメサルタン メドキシミル等の DMDO 基を有する製剤との一包化にともなう変色の明確な発生機序は不明であるが、メホルミン製剤の変色は、DMDO 基から生成すると考えられる「ジアセチル(揮発成分)」とメホルミン製剤の「グアニジノ基」が反応する配合変化であることが推察されている。さらに、加速条件(40 °C 75 % RH) 下でのメホルミンの「グアニジノ基」と DMDO 基から生成される「ジアセチル」の反応は、「グアニジノ基」と「ジアセチル」のみでは進行しないため、高温下で適当な水分に加えて反応するための「場」の存在が必要であると推察している報告がある⁶⁷⁾。

本剤は、メホルミン塩酸塩を含む配合錠であることから、注意を喚起するために設定した。

14.2 PTP シートを用いた薬剤共通の注意事項である。

PTP シートを患者が誤って内服してしまう事故が報告されている。PTP シートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本看護協会、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

PTP シートの誤飲は、病院内でも自宅でも起こっているため、院内での与薬の際には PTP シートから薬剤を取り出して渡す、また、自宅で内服加療する方や退院する方にも、PTP シートを切り離さず、シートから取り出して内服することを説明するなど、注意すること。

(平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。

<解説>

本剤の配合成分であるメホルミンの「使用上の注意」に準じて設定している。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE inhibitor)と低血糖の関連を示す疫学研究結果が得られており、特にインスリンや経口糖尿病用薬の投与との関連が考えられている。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬はインスリン抵抗性改善作用があるが、その効果は小さく、また高血圧症の治療それ自体との関連も報告されており、明確な機序は不明である^{68~71)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

本剤の薬理試験は実施していない。

(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

本剤の毒性試験は実施していないが、アログリプチン安息香酸塩とメホルミン塩酸塩との併用投与時の毒性評価用の主要な試験として、ラットの 13 週間反復投与毒性試験並びにラットの胚及び胎児発生に関する試験が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験

●アログリプチン安息香酸塩⁷²⁾

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

ラットにおいて、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みられた。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みられなかった。死亡例は最高用量の 368mg/kg でも発現しなかった。

●メホルミン塩酸塩

LD₅₀、mg/kg

| 動物種 | マウス |
|------|-------|
| 投与経路 | |
| 経口 | 1,000 |
| 皮下 | 300 |

(THE MERCK INDEX 14th 2006, 1025)

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⁷³⁾

| 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 | 0/300、0/1,000、 100/300、100/1,000 | NA | メトホルミン塩酸塩による一部の所見の発現頻度が軽度増加したが、個々の変化の程度は同じであった。各単剤投与時には認められなかった毒性変化が併用投与によって新たに発現することはなかった。 |

NA: 該当せず

* : アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩 (アログリプチン及びメトホルミンとして表示)

2) 単独投与

●アログリプチン安息香酸塩⁷⁴⁾

| 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、腎尿細管の拡張及び変性/壊死がみられた。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みられた。

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酸の高値、小葉中心性の肝細胞肥大及び胸腺のリンパ球減少がみられた。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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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みられた。4 週間休薬後、毒性は認められなかった。

- イヌの反復投与試験において、4 週間試験では、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みられたが、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みられたが、いずれの検査においても毒性学的に意義のある変化はみられなかった。

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 群の体重で低値がみられたが、いずれの用量においても毒性所見はなかった。

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

●アログリプチン安息香酸塩

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⁷⁵⁾。

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(4) がん原性試験

●アログリプチン安息香酸塩⁷⁶⁾

- 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。
- ラットに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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 併用投与⁷⁷⁾

| 動物種 | 投与量* (mg/kg/日) | 結果 |
|-----|---------------------------------------|---|
| ラット | 100/0、0/150、0/500、 100/150、100/500 | 100/500 mg/kg 群 (20 母体、269 胎児) では、眼部隆起扁平 (外表異常) 及び小眼球症 (内臓異常) が 1 母体 3 胎児及び 1 母体 1 胎児に観察された。このうち 1 胎児には他の外表異常 (口蓋裂、小舌、小下顎) もみられ、他の 1 胎児では尾異常 (外表異常) 及び仙椎欠損 (骨格異常) が観察された。アログリブチン安息香酸塩によるラット胚及び胎児発生毒性試験では、最高 1,000 mg/kg までの用量で催奇形性が認められなかったこと ⁷⁸⁾ 、100/500 mg/kg 群の変化は 100/150 mg/kg 群ではみられなかったことから、高用量のメトホルミンを併用投与した際にメトホルミンの曝露量に依存して胎児異常が発現することが示唆された。 |

* : アログリブチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩 (アログリブチン及びメトホルミンとして表示)

2) 単独投与

●アログリブチン安息香酸塩⁷⁸⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにアログリブチンとして 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、繁殖能への影響はみ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

- ラットにアログリブチンとして 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みられたことから、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。
- ウサギにアログリブチンとして 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

IX. 非臨床試験に関する項目

えられる骨化遅延がみられたことから、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。

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・記憶への影響がみられたことから、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。

●メトホルミン塩酸塩

ラットに妊娠 1 日目から 12 日目にメトホルミン塩酸塩を 500 mg 又は 1,000 mg/kg を経口投与したところ、催奇形性がみられた⁴⁶⁾。

| 投与量 | 例数(流産) | 胎児数 | | 奇形数 | |
|--------------|--------|-----|----|-----|----|
| | | 生存 | 死亡 | 軽度 | 重度 |
| 対照 | 15(1) | 134 | 0 | 0 | 0 |
| 500mg/kg/日 | 60(11) | 371 | 54 | 6 | 2 |
| 1,000mg/kg/日 | 30(6) | 187 | 19 | 4 | 0 |

(6) 局所刺激性試験

●アログリプチン安息香酸塩

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⁷⁹⁾。

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

<光毒性試験>

●アログリプチン安息香酸塩

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⁸⁰⁾。

●メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

<製剤>

イニシク配合錠 : 劇薬、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>

アログリプチン安息香酸塩 : 該当しない

メホルミン塩酸塩 : 劇薬

2. 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

その他の患者向け資材: 「イニシク®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/>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : 本剤は、アログリプチン安息香酸塩及びメホルミン塩酸塩を含む配合剤である。

アログリプチン安息香酸塩 : ネシーナ錠®25mg/12.5mg/6.25mg

メホルミン塩酸塩 : メグルコ®錠 250mg/500mg

グリコラン®錠 250mg

同効薬 : アログリプチン安息香酸塩、メホルミ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

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

| 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 |
|----------|------------|---------------|-------------|-------------|
| イニシク®配合錠 | 2016年9月28日 | 22800AMX00681 | 2016年11月18日 | 2016年11月29日 |

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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:2021年12月8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。
効能・効果、用法・用量の変更なし

11. 再審査期間

4年 : 2016年9月28日～2020年9月27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)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|----------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| イニシク®配合錠 | 3969105F1023 | 3969105F1023 | 125171501 | 622517101 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績①(2016年9月28日承認:CTD2.7.6.2)
- 2) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績②(2016年9月28日承認:CTD2.7.6.1)
- 3) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績①(2016年9月28日承認:CTD2.7.6.5)
- 4) アログリプチンの臨床試験成績⑭(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.11)
- 5) Seino Y, et al.: *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 927-936. (PMID: 22583697)
- 6) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績③(2016年9月28日承認:CTD2.7.6.4)
- 7) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績②(2016年9月28日承認:CTD2.7.6.6)
- 8) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討①(2010年4月16日承認:CTD2.4.2)
- 9) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討②(2010年4月16日承認:CTD2.6.2)
- 10) Moritoh Y, et al.: *Eur J Pharmacol.* 2008; 588: 325-332. (PMID: 18499100)
- 11) Lee A J, : *Pharmacotherapy.* 1996; 16: 327-351. (PMID: 8726592)
- 12) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(2010年4月16日承認:CTD2.6.2.1)
- 13) Lee B, et al.: *Eur J Pharmacol.* 2008; 589: 306-314. (PMID: 18538760)
- 14) 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:CTD2.7.6.6)
- 15) Asakawa T, et al.: *Life Sci.* 2009; 85: 122-126. (PMID: 19427871)
- 16) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討③(2010年4月16日承認:CTD2.6.2.2)
- 17) Feng J, et al.: *J Med Chem.* 2007; 50: 2297-2300. (PMID: 17441705)
- 18) アログリプチンの薬物動態試験成績②(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.27)
- 19) Seino Y, et al.: *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1781-1792. (PMID: 21806314)
- 20) Proske G, et al.: *Arzneimittel-Forsch.* 1962; 12: 314-318. (PMID: 14038507)
- 21) Opitz K, et al.: *Deut Med Wochenschr.* 1962; 87: 105-106. (PMID: 14482118)
- 22) 小澤光 他: *日薬理誌.*1971;67:12-13.
- 23) Musi N, et al.: *Diabetes.* 2002; 51: 2074-2081. (PMID: 12086935)
- 24) アログリプチン/メトホルミン配合剤の効力を裏付ける試験(2016年9月28日承認:CTD2.4.2.1)
- 25) アログリプチン/メトホルミン配合剤とメトホルミンとの薬物相互作用試験成績(2016年9月28日承認:CTD2.7.6.3)
- 26) アログリプ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:CTD2.7.2.2)
- 27) アログリプ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:CTD2.7.2.3)
- 28) アログリプ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:CTD2.7.2.2)
- 29) アログリプ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:CTD2.7.2.2)
- 30) アログリプ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:CTD2.7.2.2)

- 31) アログリプチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロトルファン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 32) アログリプ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:CTD2.7.2.2)
- 33) アログリプ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:CTD2.7.2.2)
- 34) アログリプ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:CTD2.7.2.3)
- 35) アログリプ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:CTD2.7.6.2.1)
- 36) アログリプチンとシメチジンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.3)
- 37) Karim A, et al.: *J Clin Pharmacol*. 2009; 49: 1210-1219. (PMID: 19622714)
- 38) Somogyi A, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 1987; 23: 545-551. (PMID: 3593625)
- 39) Song I H, et al.: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 72: 400-407. (PMID: 26974526)
- 40) Johansson S, et al.: *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53: 837-847. (PMID: 25117183)
- 41) Tucker GT, et al.: *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 12: 235-246. (PMID: 7306436)
- 42) Karim A, et al.: *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010; 48: 46-58. (PMID: 20040339)
- 43) アログリプチンの薬物動態試験成績⑥(2010年4月16日承認:CTD2.6.4.3)
- 44) Klepser TB, et al.: *Am J Health-Syst Pharm*. 1997; 54: 893-903. (PMID: 9114921)
- 45) アログリプチンの薬物動態試験成績⑦(2010年4月16日承認:CTD2.6.4.4.6)
- 46) Tuchmann-Duplessis H, et al.: *Compt Rend*. 1961; 253: 321-323. (PMID: 13778533)
- 47) アログリプチンの薬物動態試験成績⑧(2010年4月16日承認:CTD2.6.4.6.2)
- 48) Briggs GG, et al.: *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 1437-1441. (PMID: 15932841)
- 49) アログリプチンの薬物動態試験成績⑨(2010年4月16日承認:CTD2.6.4.4.1)
- 50) 兼子 俊男: *日本内科学会雑誌*, 1963, 52, 78.
- 51) アログリプチンの蛋白結合に関する検討(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 52) Sirtori CR, et al.: *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 24: 683-693. (PMID: 710026)
- 53) アログリプチンの代謝に関する検討①(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.1)
- 54) Scheen AJ, : *Drug Saf*. 2005; 28: 601-631. (PMID: 27722966)
- 55) アログリプチンの代謝に関する検討④ (2010年4月16日承認:CTD2.5.3)
- 56) アログリプチンの代謝に関する検討⑤ (2010年4月16日承認:CTD2.6.4.1)
- 57) アログリプチンの代謝に関する検討③(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.3)
- 58) Study No. AE-4997-G, Final Report (Takeda Pharmaceutical Company Limited. 社内資料)
- 59) アログリプチンの代謝に関する検討⑥(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2.1)
- 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:CTD2.7.2.2)
- 61) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績③(2016年9月28日承認:CTD2.7.2.2.1)
- 62) アログリプチンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.14)
- 63) Lalau JD, et al.: *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989; 27: 285-288. (PMID: 2500402)

XI. 文献

- 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:CTD2.7.6.13)
- 65) アログリプチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.15)
- 66) Dubourg J, et al.:Diabetes Obes Metab. 2020;24(4):609-619.(PMID:34866306)
- 67) 嶋田 光男 他:診療と新薬,2007,44,875.
- 68) Herings. rmc, et al.:Lancet. 1995; 345: 1195-1198.(PMID: 7739305)
- 69) Morris AD, et al.:Diabetes Care. 1997; 20: 1363-1367.(PMID: 9283780)
- 70) Moore N, et al.:Br J Clin Pharmacol. 1997; 44: 513-518.(PMID: 9384470)
- 71) Thamer M, et al.:Clin Ther. 1999; 21: 1387-1400.(PMID: 10485510)
- 72) アログリプチンの毒性試験成績①(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.2)
- 73) アログリプチン/メトホルミン配合剤の毒性試験成績①(2016年9月28日承認:CTD2.4.4.2)
- 74) アログリプチンの毒性試験成績②(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.3)
- 75) アログリプチンの毒性試験成績③(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.4)
- 76) アログリプチンの毒性試験成績④(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.5)
- 77) アログリプチン/メトホルミン配合剤の毒性試験成績②(2016年9月28日承認:CTD2.4.4.5)
- 78) アログリプチンの毒性試験成績⑤(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.6)
- 79) アログリプチンの毒性試験成績⑥(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.7)
- 80) アログリプチンの毒性試験成績⑦(2010年4月16日承認:CTD2.6.6.8)

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メトホルミン塩酸塩の配合剤は米国、欧州等 21 カ国で承認、販売されている(2026 年 2 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 | KAZANO Takeda Pharmaceuticals America, Inc. | 2013 年 1 月 25 日 | 錠剤 | ALO 12.5mg/ MET 500mg ALO 12.5mg/ MET 1,000mg | <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、糖尿病性ケトアシドーシスの治療用ではない。</p> <p>【用法及び用量】 ・開始用量は、患者の現在のレジメンに基づき個別に考慮すること。 ・本剤は 1 日 2 回、食物とともに服用すること。 ・推奨される 1 日最高用量である、ALO 25mg と MET 2,000mg を超えない範囲で、有効性や忍容性に基づき投与量を調節してもよい。</p> |
| 欧州 (英国) | Alogliptin/ Metformin Hydrochloride Takeda UK Ltd | 2013 年 9 月 19 日 | 錠剤 | ALO 12.5mg/ MET 1,000mg ALO 12.5mg/ MET 850mg | <p>【効能又は効果】(一部抜粋) 2 型糖尿病を有する 18 歳以上の成人患者の治療に用いる。</p> <p>【用法及び用量】(一部抜粋) ・<u>用量</u> (成人: 18 歳以上) 用量は患者の現治療計画に基づいて患者ごとに設定すること。ALO の推奨最大用量である 25mg を超過しないこと。 ・<u>用法</u> 経口投与する。含有する成分である MET の薬物動態のため、1 日 2 回服用すること。</p> |

ALO:アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして)、MET:メトホルミン塩酸塩

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メトホルミン塩酸塩の併用による治療が適

XII. 参考資料

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/メホルミン塩酸塩として25mg/500mg)を食直前又は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(2022年9月改訂)

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited available data with KAZANO or alogliptin in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Published studies with metformin use during pregnancy have not reported a clear association with metformin and major birth defect or miscarriage risk [see Data]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations].

Concomitant administration of alogliptin and metformin in pregnant rats during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects in offspring at maternal exposures up to 28 times and two times the 25 mg and 2000 mg clinical doses, respectively [see Data].

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

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Poorly controlled diabetes 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 malformations, still birth, and macrosomia related morbidity.

Data

Human Data

Published data from post-marketing studies do not report a clear association with metformin and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when metformin is used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish the absence of any metformin-associated risk because of methodological limitations, including small sample size and

inconsistent comparator groups.

Animal Data

Alogliptin and Metformin

Concomitant administration of alogliptin and metformin in pregnant rats during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects in offspring at a dose of 100 mg/kg alogliptin and 150 mg/kg metformin, or approximately 28 and two times the clinical dose of alogliptin (25 mg) and metformin (2000 mg), respectively based on plasma drug exposure (AUC).

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 (approximately 95 times the 25 mg clinical dose, based on AUC).

Metformin Hydrochloride

Metformin hydrochloride did not cause adverse developmental effects when administered to pregnant Sprague Dawley rats and rabbits up to 600 mg/kg/day during the period of organogenesis. This represents an exposure of about two to six times a clinical dose of 2000 mg based on body surface area (mg/m²) for rats and rabbits, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of KAZANO or alogliptin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Alogliptin is present in rat milk. Limited published studies report that metformin is present in human milk [see Data]. However, there is insufficient information to determine the effects of metformin on the breastfed infant and no available information on the effects of metformin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KAZANO and any potential adverse effects on the breastfed infant from KAZANO or from the underlying maternal condition.

Data

Published clinical lactation studies report that metformin is present in human milk which resulted in infant doses approximately 0.11% to 1% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio (based on AUC) ranging between 0.13 and 1. However, the studies were not designed to definitely establish the risk of use of metformin during lactation because of small sample size and limited adverse event data collected in infants.

XII. 参考資料

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。メホルミンでは、動物試験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている⁴⁶⁾。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。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。[2.5、11.1.1 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。メホルミン及びアログリプチンでは、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

(2) 小児等に関する記載

米国の添付文書(2022年9月改訂)

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

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

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

イニシンク配合錠の粉砕後の安定性は以下のとおりであった。

■保存条件: 25°C/75% RH、室内散乱光(開栓)

| 測定項目 | Initial | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 100 日 |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| 外観(色調・形状) | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 類縁物質(アログリプチン安息香酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 0.2 | 0.4 | 0.5* |
| 類縁物質(メホルミン塩酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 0.01 | 0.02 | 0.06 |
| 含量(アログリプチン安息香酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 99.6 (100.0) | 99.1 (99.5) | 97.5 (97.9) | 96.9 (97.3) |
| 含量(メホルミン塩酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 101.1 (100.0) | 101.0 (99.9) | 101.5 (100.4) | 101.0 (99.9) |
| 乾燥減量(%) | 1.3 | 3.1 | 3.0 | 2.4 |

イニシンク配合錠 (Lot No.H0001)

* 類縁物質のうち、その他類縁物質(RRT:0.14、RRT:0.96、RRT:1.5)が0.1%、(RRT:2.0)が0.2%となった。

[ICH Q3B ガイドラインで規定された不純物構造決定範囲の閾値(0.2%)内の増加](RRT: Relative retention time)

■保存条件: 40°C、暗所(密栓)

| 測定項目 | Initial | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 外観(色調・形状) | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 類縁物質(アログリプチン安息香酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 0.1 | 0.2* |
| 類縁物質(メホルミン塩酸塩由来) (総量)(%) | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 |
| 含量(アログリプチン安息香酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 99.6 (100.0) | 99.2 (99.6) | 98.7 (99.1) |
| 含量(メホルミン塩酸塩)(%) [()内は残存率(%)] | 101.1 (100.0) | 101.2 (100.1) | 101.9 (100.8) |
| 乾燥減量(%) | 1.3 | 3.4 | 3.3 |

イニシンク配合錠 (Lot No.H0001)

* 類縁物質のうち、その他類縁物質(RRT:0.96、RRT:2.0)が0.1%となった。

[ICH Q3B ガイドラインで規定された不純物構造決定範囲の閾値(0.2%)内の増加](RRT: Relative retention time)

XIII. 備考

(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>

イニシク配合錠 1 錠に 55°C の水 20mL を加えて室温で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。(注射筒)

<破壊操作>

コーティング破壊操作なし

<結果>

10 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

| 測定項目 | 試験結果 |
|----------------------------|----------|
| 経管チューブ (8Fr.) | 通過性に問題なし |
| ガストロボタンフィーディングチューブ (18Fr.) | 通過性に問題なし |

イニシク配合錠 (Lot No.H0001)

2) 懸濁液の安定性

<懸濁条件>

イニシク配合錠 1 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後、室温で保存した。(ガラス瓶、密栓)

<結果>

4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

| 測定項目 | Initial | 30 分 | 1 時間 | 2 時間 | 4 時間 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 類縁物質 アログリブチン安息香酸塩由来 (総量) (%) | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 |
| 類縁物質 メホルミン塩酸塩由来(総量) (%) | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 | 定量限界未満 |
| 含量(アログリブチン安息香酸塩) (%) [()内は残存率(%)] | 98.8 (100.0) | 98.6 (99.8) | 99.1 (100.3) | 98.8 (100.0) | 98.3 (99.5) |
| 含量(メホルミン塩酸塩) (%) [()内は残存率(%)] | 98.9 (100.0) | 99.0 (100.1) | 99.1 (100.2) | 98.9 (100.0) | 98.9 (100.0) |

イニシク配合錠 (Lot No.H0001)

2. その他の関連資料

＜医療従事者向け資料＞

イニシク®配合錠を服用する患者さんへ

＜患者向け資料＞

イニシク®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