



**2018年7月改訂(第6版)
*2018年4月改訂

選択的DPP-4阻害薬/ビッグアナイド系薬配合剤
- 2型糖尿病治療剤 -

日本標準商品分類番号 873969

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用
期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後は
なるべく速やかに使用すること。)

劇薬 処方箋医薬品^(注1)

イニシンク® 配合錠

「タケダ」

INISYNC® Combination Tablets

承認番号	薬価収載	販売開始
22800AMX00681	2016年11月	2016年11月

アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠

【警告】

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。**【禁忌】**の項参照)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。**【慎重投与】**、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 次に示す状態の患者[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい]
 - 乳酸アシドーシスの既往
 - 中等度以上の腎機能障害[腎臓におけるメトホルミン及びアログリプチンの排泄が減少する。]([重要な基本的注意]の項参照)
 - 透析患者(腹膜透析を含む)[高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]
 - 重度の肝機能障害[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]([重要な基本的注意]の項参照)
 - ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態[乳酸産生が増加する。]
 - 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。]
 - 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人([妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照)
- 本剤の各成分又はビッグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

イニシンク配合錠	
1錠中の有効成分	アログリプチンとして25mg (アログリプチン安息香酸塩として34mg) メトホルミン塩酸塩500mg
剤形	フィルムコーティング錠
錠剤の色	微赤色
識別コード	◎317
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

添加物：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、三酸化鉄

【効能・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。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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
- 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。

【用法・用量】

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25mg/500mg)を食直前又は食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 次に掲げる患者又は状態
- 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。]([重要な基本的注意]、「相互作用」、「副作用」の項参照)
 - 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 軽度の腎機能障害患者[メト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。]([重要な基本的注意]の項参照)
 - 軽度～中等度の肝機能障害患者[メト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。]([重要な基本的注意]の項参照)
 - 感染症[メト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。]
 - 高齢者([高齢者への投与]の項参照)
 - ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用[メト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。]([相互作用]の項参照)
 - 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者[アログリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。]([重大な副作用]の項参照)

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

- (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ので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - 1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔**禁忌**〕の項参照)
 - 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。〔**禁忌**〕の項参照)
 - 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (2) 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。〔**相互作用**〕の項参照)
- (3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。〔**相互作用**〕の項参照)
- (4) 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、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔**高齢者への投与**〕の項参照)
 - 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩単剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。〕
 - 2) 本剤投与中は定期的に、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腎機能(eGFR、血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止を検討すること。
- (5) 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する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔**高齢者への投与**〕の項参照)
- (6) 本剤は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。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。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。〔**慎重投与**〕、〔**相互作用**〕、〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (7) 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。〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (8) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (9) 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。
- (10) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (11) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔**重大な副作用**〕の項参照)
- (13) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、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。
- (14) 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。

(15) 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。

3. 相互作用

アログリプチンは主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。メト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。〔**薬物動態**〕の項参照)

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・機序等
ヨード造影剤	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ことにより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。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン 等	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。
利尿作用を有する薬剤 利尿剤、 SGLT2阻害剤 等	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。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。〔 重要な基本的注意 〕の項参照)
糖尿病用薬 ^(注2) スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物、 レバグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド、 エキセナチド、 リキシセナチド SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン、 ダパグリフロジンプロピレングリ コール水和物、 トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物 等 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。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。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 ・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
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 ○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 ○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	左記の薬剤と併用する場合には、本剤のインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分に注意すること。
＊シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用によりメトホルミンの排泄が阻害され、血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を中止するなど慎重に投与すること。

注2)「重要な基本的注意(14)」の項参照

4. 副作用

承認時までに行われた国内臨床試験でアログリブチン25mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回併用投与された例において152例中4例(2.6%)に副作用が認められた。なお、2型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。以下の副作用は、上記の試験あるいはアログリブチン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

(1)重大な副作用

- 1) **乳酸アシドーシス**(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)(頻度不明)は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。
- 2) **低血糖**(頻度不明)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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ことから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状(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通常はショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 3) **急性膵炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 4) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**(頻度不明)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。
- 5) **皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)、**多形紅斑**(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、このような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。
- 6) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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**(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 7) **腸閉塞**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。〔「慎重投与」の項参照〕
- 8) **間質性肺炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻唸音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) **類天疱瘡**(頻度不明)があらわれることがあるので、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。

(2)その他の副作用

アログリブチン

	0.1～5%未満 ^(注3)
1) 過敏症 ^(注4)	発疹、痒疹、蕁麻疹
2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘
3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ
4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血

注3) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。

注4) このような場合には投与を中止すること。

メトホルミン

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^(注5)
1) 消化器 ^(注6)	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良、胃炎、胃腸障害、放屁増加
2) 血液	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
3) 過敏症 ^(注7)	発疹、痒疹
4) 肝臓	肝機能異常
5) 腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
6) 代謝異常	CK(CPK)上昇、ケトosis、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
7) その他	全身倦怠感 ^(注6) 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 ^(注6) 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、発汗、脱力感、動悸、空腹感、ビタミンB ₁₂ 減少 ^(注8)

注5) 自発報告又は同一成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明

注6) 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。

注7) このような場合には投与を中止すること。

注8) 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。

5. 高齢者への投与

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) 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など十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メト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(【薬物動態】の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕
- (2) 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、メト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。
- (3) 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔メトホルミンでは、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。アログリブチンでは、動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔メトホルミン及びアログリブチンでは、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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

症状: メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起ることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照)

処置: 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

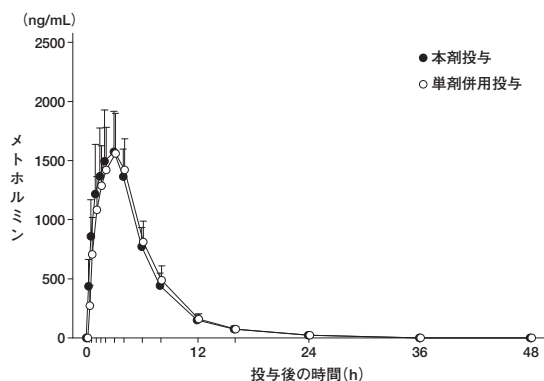
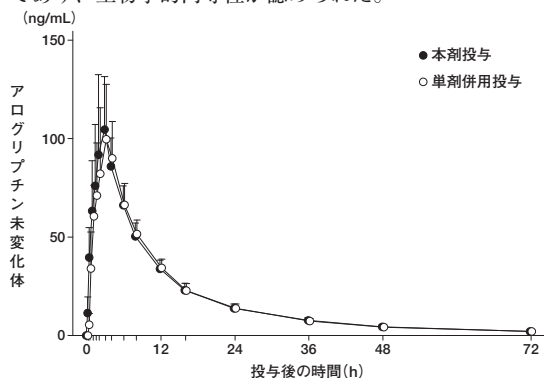
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与(生物学的同等性)²⁾

健康成人(32例)にアログリブチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg配合錠とアログリブチン25mg及びメトホルミン塩酸塩として500mg(単剤併用)をクロスオーバー法により絶食下で単回経口投与した時のアログリブチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アログリブチン (配合錠)	122.3 (29.25)	3.00 (1.50, 6.00)	1,280.2 (146.69)	18.50 (3.06)
アログリブチン (単剤併用)	120.1 (22.95)	3.00 (1.00, 4.00)	1,264.6 (148.14)	18.31 (3.40)

平均値(標準偏差)、ただし、T_{max}は中央値(最小値, 最大値)、n=32

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
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)
メトホルミン (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

(2) 食事の影響³⁾

健康成人(12例)にアログリブチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg配合錠を絶食下又は朝食開始30分後に単回投与した時、アログリブチンのC_{max}、AUC_{0-inf}は絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ12.5%増加、1.4%減少し、メトホルミンのC_{max}、AUC_{0-inf}は絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ14.1%減少、1.8%減少した。

2. 蛋白結合率⁴⁾

[¹⁴C]アログリブチンを0.01~10 µg/mLの濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、28.2~38.4%であった(*in vitro*)。

3. 代謝^{5,6,7)}

アログリブチンは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ブチンの1%未満及び6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。アログリブチンは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(*in vitro*)。

メトホルミンはヒト体内では代謝されず、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった(*in vitro*)。

4. 尿中排泄⁸⁾

健康成人(12例)にアログリブチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg配合錠を絶食下又は朝食開始30分後に単回投与した時、投与72時間後までのアログリブ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時間後までのメト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。

5. 加齢の影響⁹⁾

健康な高齢者(65歳以上85歳以下、8例)及び非高齢者(20歳以上35歳以下、8例)にアログリブチンとして25mgを単回投与した時、高齢者のC_{max}、AUCは、非高齢者と比較してそれぞれ47.7%、30.3%の増加であった。

6. 腎障害時の動態(外国人データ)⁹⁾

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして50mgを単回投与した時のAUCは、年齢と性別を対応させた健康成人と比較して、中等度腎機能障害者(Ccr=30~50mL/min、6例)では2.1倍、高度腎機能障害者(Ccr<30mL/min、6例)では3.2倍、末期腎不全罹患患者(6例)では3.8倍増加した。また、アログリブチンは血液透析3時間後に投与量の7.2%が除去された。

(本剤はアログリブチンとして25mg/メトホルミン塩酸塩500mgの配合剤である。)

7. 肝障害時の動態(外国人データ)¹⁰⁾

中等度肝機能障害者(Child-Pugh*スコアが7~9、8例)及び健康成人(8例)にアログリブチンとして25mgを単回投与した時、中等度肝機能障害者のC_{max}、AUCは、健康成人と比較してそれぞれ7.7%、10.1%の減少であった。

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

8. 薬物間相互作用

(1) アログリブチン及びメトホルミン(外国人データ)

健康成人(17例)にアログリブチンとして100mgを1日1回及びメトホルミン塩酸塩として1,000mgを1日2回6日間反復併用投与した時(3×3クロスオーバー試験)、アログリブチンの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}に影響はみられなかったが、AUCは単回投与時に比較して18.9%増加した。¹¹⁾

(本剤はアログリブチンとして25mg/メトホルミン塩酸塩500mgの配合剤である。)

(2) アログリブチン及びその他の薬剤(外国人データ)

アログリブチンとピオグリタゾン(CYP2C8基質)、ゲムフィプロジル(CYP2C8、CYP2C9阻害剤)、フルコナゾール(CYP2C9阻害剤)、ケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)、シクロスポリン(P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン(CYP1A2基質)、ワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質、CYP3A4基質)、グリベンクラミド(CYP2C9基質)、トルブタミド(CYP2C9基質)、デキストロメトルファン(CYP2D6基質)、ミダゾラム(CYP3A4基質)、アトルバスタチン(CYP3A4基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4基質)、フェキソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)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。¹²⁻²⁰⁾

*: ボグリボースのみ日本人データ

(3)メトホルミン及びその他の薬剤(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250mgを1日1回及びシメチジンとして400mg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。²¹⁾

*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とドルテグラビル50mg/日及び100mg/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。²²⁾

*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とバンデタニブ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。²³⁾

(本剤はアログリブチンとして25mg/メトホルミン塩酸塩500mgの配合剤である。)

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相検証試験)²⁴⁾

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩として250mgを1日2回又は3回を12週間投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンを1日1回、12週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値*	投与前からの変化量**
メトホルミン塩酸塩単独投与(n=100)	8.00(0.856)	0.22(0.056)
アログリブチン25mg 1日1回併用投与(n=96)	8.02(0.732)	-0.64(0.057)

※：平均値(標準偏差)

※※：治療終了時(12週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のメトホルミンの1日投与量(500mg/日又は750mg/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)

n：解析対象集団の例数

投与前からの変化量の投与群間差*	HbA1c(NGSP値)(%)		
	点推定値	両側95%信頼区間	
		下限	上限
アログリブチン25mg 1日1回併用投与-メトホルミン塩酸塩単独投与	-0.86	-1.015	-0.702

※：治療終了時(12週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のメトホルミンの1日投与量(500mg/日又は750mg/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

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

2. 長期継続投与試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)²⁵⁾

アログリブチンを1日1回、メトホルミン塩酸塩として250mgを1日2回又は3回、12週間併用投与した2型糖尿病患者を対象に、さらに、アログリブチンを1日1回、メトホルミン塩酸塩として250mgを1日2回又は3回40週間継続投与した非盲検試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値*	投与前からの変化量*
アログリブチン25mg、メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回又は3回併用投与(n=145)	8.09(0.852)	-0.59(0.787)

※：平均値(標準偏差)

n：解析対象集団の例数

3. 二重盲検比較試験(第Ⅲ相検証試験)²⁶⁾

食事療法、運動療法に加えてアログリブチンとして25mgを1日1回12週間投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にメトホルミン塩酸塩として500mgを1日1回又は250mgを1日2回、24週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値*	投与前からの変化量**
アログリブチン単独投与(n=71)	7.77(0.780)	0.16(0.072)
メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与(n=152)	7.82(0.820)	-0.49(0.049)
メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回併用投与(n=151)	7.89(0.791)	-0.60(0.049)

※：平均値(標準偏差)

※※：治療終了時(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)

n：解析対象集団の例数

投与前からの変化量の投与群間差*	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500mg 1日1回併用投与-アログリブチン単独投与	-0.65	-0.821	-0.480
メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与-メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回併用投与	0.11	-0.026	0.247

※：治療終了時(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の投与群間差

治療終了時(24週)のHbA1c変化量について、上述の共分散分析モデルを適用し、メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用群とアログリブチン単独群の比較及びメトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与群とメトホルミン塩酸塩250mg 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500mg 1日1回併用群のアログリブチン単独群に対する優越性及びメトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与群のメトホルミン塩酸塩250mg 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。

【薬効薬理】

アログリブチン安息香酸塩

1. 作用機序²⁷⁾

アログリブチンは食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)を不活性化するジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)活性を阻害することにより、GLP-1の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。

2. DPP-4に対する阻害作用

(1)ヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した(IC₅₀値：10nmol/L)(*in vitro*)²⁸⁾

(2)健康成人にアログリブチンとして25mgを単回投与した時、投与24時間後のDPP-4阻害率は81%であった。²⁹⁾

3. 活性型GLP-1濃度増加作用³⁰⁾

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、活性型GLP-1濃度の有意な増加が認められた。

4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

(1)食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。³⁰⁾

(2)一晩絶食した非肥満2型糖尿病モデル(N-STZ-1.5ラット)及び肥満2型糖尿病モデル(Wistar fattyラット)にアログリブチンを単回投与し、投与1時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。^{31,32)}

メトホルミン塩酸塩

1. 作用機序

メト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。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。³³⁾

- (1)肝での糖新生抑制
- (2)末梢での糖利用促進
- (3)腸管からのグルコース吸収抑制

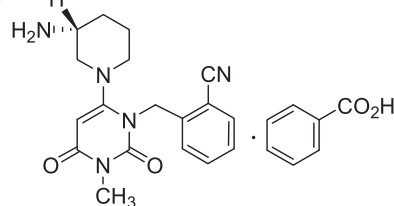
2. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス³⁴⁾、ラット^{35,36)}、ウサギ³⁶⁾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³⁷⁾、クロルプロマジン、クロルプロチキセン(ラット³⁵⁾)により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ³⁸⁾)により増強された。

【有効成分に関する理化学的知見】

アログリプチン安息香酸塩

化学構造式：



一般名：アログリプチン安息香酸塩(Alogliptin Benzoate)〔JAN〕

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

分子式：C₁₈H₂₁N₅O₂・C₇H₆O₂

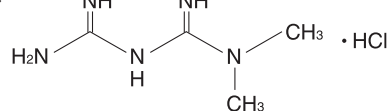
分子量：461.51

融点：182.5℃

性状：アログリプチン安息香酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。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。

メトホルミン塩酸塩

化学構造式：



一般名：メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)〔JAN〕

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：C₄H₁₁N₅・HCl

分子量：165.62

融点：約221℃(分解)

性状：メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

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。]

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) Tuchmann-Duplessis H. et al. : Compt. Rend., **253** : 321, 1961.
- 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①(社内資料)
- 3) 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(社内資料)
- 4) アログリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 5) アログリプチンの代謝に関する検討(社内資料)
- 6) Scheen A. J. : Drug Safety, **28**(7) : 601, 2005.
- 7) Study No. AE-4997-G, Final Report(Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
- 8) アログリプチンの薬物動態試験成績④(社内資料)
- 9) 腎機能障害者におけるアログリプチンの薬物動態試験成績(社内資料)
- 10) 肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)

- 11) Karim A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **48**(1) : 46, 2010.
- 12) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol., **49** : 1210, 2009.
- 13) 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(社内資料)
- 14) 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(社内資料)
- 15) 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(社内資料)
- 16) アログリプチンとシクロスボリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 17) アログリプチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 18) 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(社内資料)
- 19) 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(社内資料)
- 20) 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(社内資料)
- 21) Somogyi. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **23**(5) : 545, 1987.
- *22) Song I. H. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr., **72**(4) : 400, 2016.
- *23) Johansson, S. et al. : Clin Pharmacokinetics, **53** : 837, 2014.
- 24) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績①(社内資料)
- 25) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績②(社内資料)
- 26) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績③(社内資料)
- 27) Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **588** : 325, 2008.
- 28) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料)
- 29) アログリプチンの薬物動態試験成績(社内資料)
- 30) Seino Y. et al. : Curr. Med. Res. Opin., **27**(9) : 1781, 2011.
- 31) Asakawa T. et al. : Life Sci., **85**(3-4) : 122, 2009.
- 32) Feng J. et al. : J. Med. Chem., **50**(10) : 2297, 2007.
- 33) Lee A. J. : Pharmacotherapy, **16** : 327, 1996.
- 34) Proske G. et al. : Arzneimittel-Forsch., **12**(3) : 314, 1962.
- 35) Opitz K. et al. : Deut. Med. Wochenschr., **87**(2) : 105, 1962.
- 36) Sterne J. : Therapie, **13** : 650, 1958.
- 37) 小澤 光 他 : 日薬理誌, **67** : 12, 1971.
- 38) Kroneberg G. et al. : Arzneimittel-Forsch., **8**(7a) : 470, 1958.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号