

貯法：室温保存
有効期間：3年

アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩配合錠

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

規制区分：処方箋医薬品^{注1}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	リオベル配合錠LD	リオベル配合錠HD
承認番号	22300AMX00590000	22300AMX00589000
販売開始	2011年9月	2011年9月

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性的変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。] [11.1.1、11.1.2参照]
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.2参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1、16.6.1参照]
- 2.5 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

25mg) 及びピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg) を併用し状態が安定している場合

- ・アログリプチン安息香酸塩 (アログリプチンとして1日25mg) 単剤の治療により効果不十分な場合
- ・ピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg) 単剤の治療により効果不十分な場合
- 5.3 本剤投与中において、本剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
- 5.4 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度 (Body Mass Index=BMI kg/m²) で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 μU/mL以上とする。
- 5.5 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 中等度以上の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス値が50mL/min未満^{注1}) では、排泄の遅延によりアログリプチンの血中濃度が上昇するので本剤は使用せず、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤を併用すること。 [9.2.2、16.6.1参照]
- 注1) クレアチニンクリアランスに相当する血清クレアチニンの換算値：男性では>1.4mg/dL、女性では>1.2mg/dL (年齢60歳、体重65kgの場合)
- 7.2 ピオグリタゾン塩酸塩の投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。 [8.1、11.1.2参照]
- 7.3 高齢者に投与する場合は、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。 [9.8、16.6.3参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。 [7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。 [11.1.1参照]
- 8.3 低血糖症状を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。 [9.1.2、11.1.4参照]
- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 [11.1.4参照]
- 8.5 ピオグリタゾンを投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。 [15.1.1、15.2.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リオベル配合錠LD	リオベル配合錠HD
有効成分	1錠中 アログリプチン安息香酸塩34mg及びピオグリタゾン塩酸塩16.53mg (アログリプチンとして25mg及びピオグリタゾンとして15mg)	1錠中 アログリプチン安息香酸塩34mg及びピオグリタゾン塩酸塩33.06mg (アログリプチンとして25mg及びピオグリタゾンとして30mg)
添加剤	D-マンニトール、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リオベル配合錠LD	リオベル配合錠HD
剤形	フィルムコーティング錠	
錠剤の色	微黄色	微黄赤色
識別コード	⊕ 382	⊕ 383
形状 (上面)		
形状 (下面)		
形状 (側面)		
直径 (mm)	8.7	8.7
厚さ (mm)	約5.0	約5.0

4. 効能又は効果

2型糖尿病

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬としないこと。
- 5.2 原則として、以下の場合に、本剤の使用を検討すること。
 - ・既にアログリプチン安息香酸塩 (アログリプチンとして1日

- ・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - ・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
 - ・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- 8.6 急性膀胱炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[11.1.7参照]
- 8.7 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.8 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- 8.9 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- 8.10 本剤の有効成分であるDPP-4阻害剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者
循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者または状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
 - ・激しい筋肉運動をしている患者
 - ・過度のアルコール摂取者
- [8.3、11.1.4参照]

*9.1.3 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.9参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと [2.4、16.6.1参照]

9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

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

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、アログリブチンでは、動物試験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。[2.7参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アログリブチン及びピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

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。

9.8 高齢者

これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.3、16.6.1-16.6.3参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害剤 ビッグナイド系薬剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 [11.1.4参照]	低血糖を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤の減量を検討すること。	併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。
糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブラート系の高脂血症治療薬 ワルファリン 等	血糖が低下するおそれがある。	
糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖が上昇するおそれがある。	併用により血糖降下作用が減弱するおそれがある。
リファンピシンのCYP2C8を誘導する薬剤	併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要に応じてピオグリタゾンを増量すること。	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（頻度不明）

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

11.1.2 浮腫（頻度不明）

循環血漿量の増加による考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。
なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている [ピオグリタゾン国内臨床試験：男性4.2%（29/687例）、女性12.2%（83/681例）]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4%（44/422例）、糖尿病性神経障害合併例で11.4%（39/342例）、糖尿病性腎症合併例で10.6%（30/282例）であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。[2.1、7.2、8.1、9.1.1、11.2参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

11.1.4 低血糖（0.1～5%未満）

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤の併用時はブドウ糖を投与すること。[8.3、8.4、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1参照]

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.7 急性膵炎（頻度不明）

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

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

* 11.1.9 イレウス（頻度不明）

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3参照]

11.1.10 類天疱瘡（頻度不明）

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

11.1.11 胃潰瘍の再燃

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
血液 ^{注1)}	貧血	白血球減少、血小板減少
循環器	血圧上昇	心胸比増大、心電図異常、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅
過敏症	発疹、湿疹、そう痒	じん麻疹
消化器	腹部膨満、便秘、胃腸炎	悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、鼓腸、下痢、食欲亢進、食欲不振
肝臓		AST、ALT、AL-P、 γ -GTPの上昇
精神神経系	脱力感、しびれ	めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感
その他	息切れ、筋肉痛	LDH及びCKの上昇、BUN及びカリウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、鼻咽頭炎、関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化、骨折 ^{注2)} 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 ^{注3)}

注1) 血液検査を定期的（3カ月に1回程度）に行うこと。

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

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

13. 過量投与

13.1 処置

アログリブチンに対して、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]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている³⁻⁶⁾。[8.5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。[8.5参照]

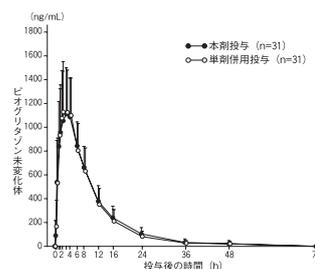
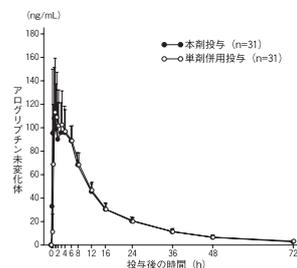
15.2.2 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis : FAP）のモデル動物であるMinマウスにピオグリタゾンの類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある^{7,8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（31例）にアログリブチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg（配合錠投与）又はアログリブチンとして25mg及びピオグリタゾンとして30mg（単剤併用投与）をクロスオーバー法により1日1回絶食下で単回経口投与した時のアログリブチン未変化体及びピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度推移は以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた⁹⁾。



アログリブチン未変化体及びピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度推移

また、配合錠投与時のアログリブチン未変化体、ピオグリタゾン未変化体及び活性代謝物（M-II～IV）の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。

アログリブチンの薬物動態学的パラメータ

測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体 (平均値±標準偏差)	135.6±32.9	2.1±2.0	1,800.2±227.6	18.3±2.8

ピオグリタゾンの薬物動態学的パラメータ

測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1,215.7±373.0	2.8±1.4	13,201.7±3,332.1	9.2±7.1
M-II	38.6±13.6	7.4±2.2	1,136.6±463.7	15.6±7.8
M-III	233.3±62.3	16.1±5.3	12,521.6±3,211.4	29.8±8.1
M-IV	561.7±129.4	15.2±3.6	30,022.8±6,913.9	28.3±6.4

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、ピオグリタゾンの代謝物M-II～IVの活性は未変化体より弱かった。

16.2 吸収

健康成人（11例）にアログリブチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mgを食後経口投与した時、絶食下投与と比較してアログリブチンのC_{max}は16.5%増加、AUCは6.5%減少、ピオグリタゾンのC_{max}は20.9%増加、AUCは1.6%減少した¹⁰⁾。

16.3 分布

[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*）¹¹⁾。

[¹⁴C] ピオグリタゾンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、いずれも98%以上であった（*in vitro*）¹²⁾。

16.4 代謝

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^{13,14)}。また、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*）¹⁵⁾。ピオグリタゾンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4の複数の分子種が関与しエーテル部の開裂、エチレン部分の酸化、エチル基の酸化などを受け

てM-I～VIに代謝される¹⁶⁾。また、ピオグリタゾンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4にほとんど影響を与えなかった (*in vitro*)¹⁷⁾。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人 (8例) にアログリブチンとして25mgを1日1回7日間反復経口投与した時、投与216時間後までのアログリブチンの累積尿中排泄率は72.8%であった¹⁸⁾。また、健康成人 (8例) にアログリブチンとして25mgを単回経口投与した時の腎クリアランスは10.7L/h (178mL/min) であり、アログリブチンの尿中排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される^{19,20)}。

健康成人 (14例) に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV～VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった²¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして50mgを単回経口投与した時²¹⁾ 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²²⁾ (外国人データ)。[2.4、7.1、9.2、9.8、13.1参照]

注1) アログリブチン安息香酸塩単剤の国内承認用量はアログリブチンとして25mgである。

16.6.2 肝機能障害者

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh^{注2)} 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を単回経口投与した時、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%減少した²³⁾ (外国人データ)。[2.3、9.3、9.8参照]

注2) 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

16.6.3 高齢者

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を単回経口投与した時、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%増加した²⁴⁾。[7.3、9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アログリブチンとピオグリタゾン

健康成人 (30例) にピオグリタゾン (CYP2C8基質) として45mg及びアログリブチンとして25mgを1日1回12日間反復投与した時 (3×3クロスオーバー試験)、ピオグリタゾン及びアログリブチンのC_{max}、AUCに併用投与による影響はみられなかった²⁵⁾ (外国人データ)。

16.7.2 アログリブチンとその他の薬剤

アログリブチンとゲムフィブロジル (CYP2C8、CYP2C9阻害剤)、フルコナゾール (CYP2C9阻害剤)、ケトコナゾール (CYP3A4阻害剤)、シクロスポリン (P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン (CYP1A2基質)、ワルファリン (CYP1A2基質、CYP2C9基質、CYP3A4基質)、グリベンクラミド (CYP2C9基質)、トルブタミド (CYP2C9基質)、デキストロメト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)、フェキソフェナジン (P-糖蛋白基質)、ジゴキシン (P-糖蛋白基質、腎排泄)、メトホルミン又はシメチジン (腎排泄)、ボグリボース^{注3)} 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^{26～35)} (外国人データ)。

注3) ボグリボースのみ日本人データ

16.7.3 ピオグリタゾンとその他の薬剤

ピオグリタゾンとグリベンクラミド (CYP2C9基質)、グリクラジド (CYP2C9基質)、メトホルミン (腎排泄) 又はボグリボースとの薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響はみられなかった^{36～38)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相検証試験 (二重盲検比較試験)

食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾンを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、アログリブチンとして25mgを12週間経口併用投与 (1日1回朝食前) した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった³⁹⁾。

副作用発現頻度はアログリブチン25mg併用投与群で8.8%

(10/113) であり、低血糖の副作用発現頻度は0.9% (1/113) であった。主な副作用は、浮腫3.5% (4/113) であった。[11.1.4参照]

ピオグリタゾンとの併用試験の結果 (12週時)

投与群	HbA1c (JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量 ^{注1)}	群間差	投与前からの変化量 ^{注2)}	群間差	投与前からの変化量 ^{注2)}	群間差
ピオグリタゾン単独投与 (n=115) ^{注4)}	-0.19 ± 0.04	-0.78 ^{注3)}	-2.4 ± 26.8	-16.5	-4.5 ± 48.1	-37.0
アログリブチン25mg併用投与 (n=113) ^{注4)}	-0.97 ± 0.04	[-0.90, -0.66]	-18.9 ± 21.0	[-22.8, -10.2]	-41.5 ± 39.3	[-48.6, -25.3]

注1) 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値 ± 標準誤差、LOCF法 (Last observation carried forward法)

注2) 平均値 ± 標準偏差、LOCF法

注3) p<0.0001、[] は両側95%信頼区間

注4) 解析対象集団の例数

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (長期継続投与試験)

上記17.1.1の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリブチンとして25mgを同一用法にて52週間経口投与した結果、HbA1c (JDS値) の投与前からの変化量^{注1)} は -0.65 ± 0.66% (165例、平均値 ± 標準偏差) であり、安定した血糖コントロールが得られた⁴⁰⁾。

注1) LOCF法

副作用発現頻度は25.5% (42/165) であり、低血糖の副作用発現頻度は0.6% (1/165) であった。主な副作用は、浮腫3.0% (5/165)、糖尿病性網膜症、末梢性浮腫、血圧上昇が各1.8% (3/165) であった。[11.1.4参照]

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

食事療法、運動療法に加えてアログリブチンとして25mgを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、ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを16週間併用経口投与 (1日1回朝食前又は朝食後) した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった⁴¹⁾。

副作用発現頻度はピオグリタゾン15mg併用投与群で13.0% (9/69)、ピオグリタゾン30mg併用投与群で19.4% (14/72) であり、低血糖の副作用はみられなかった。主な副作用は、ピオグリタゾン15mg併用投与群で体重増加4.3% (3/69)、ピオグリタゾン30mg併用投与群で浮腫6.9% (5/72)、末梢性浮腫5.6% (4/72) 及び体重増加4.2% (3/72) であった。[11.1.4参照]

ピオグリタゾンとの併用試験の結果 (16週時)

投与群	HbA1c (NGSP値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	投与前からの変化量 ^{注1)}	群間差	投与前からの変化量 ^{注2)}	群間差
アログリブチン25mg単独投与 (n=69) ^{注4)}	0.00 ± 0.08	—	-1.9 ± 26.0	—
ピオグリタゾン15mg併用投与 (n=69) ^{注4)}	-0.80 ± 0.08	-0.80 ^{注3)}	-22.5 ± 36.5	-20.6
ピオグリタゾン30mg併用投与 (n=72) ^{注4)}	-0.90 ± 0.08	[-1.13, -0.67]	-31.0 ± 26.7	[-37.9, -20.3]

注1) 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値 ± 標準誤差、LOCF法

注2) 平均値 ± 標準偏差、LOCF法

注3) p<0.0001、[] は両側95%信頼区間

注4) 解析対象集団の例数

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

(アログリブチン)

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) を不活性化させ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^{42,43)}。

(ピオグリタゾン)

ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝

達機構を正常化することによると推測される^{44, 45)}。

18.2 DPP-4に対する阻害作用

18.2.1 アログリプチンはヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した (IC₅₀値: 10nmol/L) (*in vitro*)⁴⁶⁾。

18.2.2 健康成人にアログリプチンとして25mgを単回経口投与した時、投与24時間後のDPP-4阻害率は81%であった¹⁹⁾。

18.3 活性型GLP-1濃度増加作用

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリプチンとして25mgを12週間経口投与 (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⁴⁷⁾。

18.4 血糖改善作用及び耐糖能改善作用

18.4.1 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プチンとして25mgを12週間経口投与 (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⁴⁷⁾。

18.4.2 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) にアログリプチンを単回経口投与し、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⁴⁸⁾。

18.4.3 顕著な膝疲弊を呈する肥満2型糖尿病モデル (雄db/dbマウス) において、アログリプチン及びピオグリタゾンを3週間混餌併用投与した時、HbA1cの相乗的な低下、血漿グルコース濃度の相乗的な低下が認められた。また、3週間混餌投与後の膝インスリン含量にも相乗的な増加が認められた^{49, 50)}。

18.5 インスリン抵抗性改善作用

18.5.1 インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた⁵¹⁾。

18.5.2 ピオグリタゾンは肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた⁵²⁾。

18.5.3 ピオグリタゾンは肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた⁵³⁾。

18.6 末梢組織におけるインスリン作用増強

ピオグリタゾンはWistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用 (グリコーゲン合成及び解糖亢進作用) を増強した (*ex vivo*)⁵⁴⁾。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用 (グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用) を増強した (*ex vivo*)⁵⁵⁾。

18.7 肝におけるインスリン作用増強

ピオグリタゾンはWistar fattyラットにおいて、肝におけるグルココキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した (*in vivo*)⁵⁶⁾。

18.8 インスリン受容体作用増強

ピオグリタゾンはWistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた (*in vivo*)⁵⁷⁾。

18.9 TNF- α 産生抑制作用

ピオグリタゾンはWistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した (*in vivo*)⁵⁸⁾。

18.10 糖代謝改善作用

ピオグリタゾンはインスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物 (KKA^yマウス、Wistar fattyラット) において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物 (ストレプトゾシン糖尿病ラット) の高血糖、正常ラット (Sprague-Dawleyラット) の正常血糖には作用を示さなかった^{59, 60)}。

18.11 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた^{61, 62)}。

19. 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〉

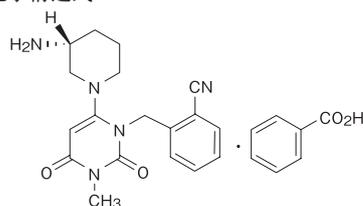
一般名: アログリプチン安息香酸塩 (Alogliptin Benzoate) [JAN]

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

化学構造式:



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。

融点: 182.5°C

〈ピオグリタゾン塩酸塩〉

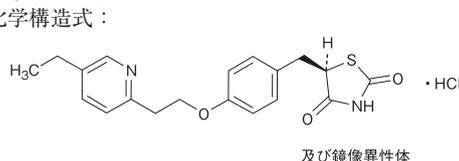
一般名: ピオグリタゾン塩酸塩 (Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (5RS)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式: C₁₉H₂₀N₂O₃S · HCl

分子量: 392.90

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

融点: 193°C (分解点)

* 22. 包装

〈リオベル配合錠LD〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

〈リオベル配合錠HD〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

** 23. 主要文献

- 1) 前芝良宏 他: 薬理と治療. 1996; 24: 2597-2617.
- 2) NDBを用いた調査結果の概要 (ピオグリタゾン塩酸塩による骨折発現のリスク評価): <https://www.pmda.go.jp/files/000279371.pdf>
- 3) Lewis JD, et al.: JAMA. 2015; 314: 265-277.
- 4) Korhonen P, et al.: BMJ. 2016; 354: i3903.
- 5) Azoulay L, et al.: BMJ. 2012; 344: e3645.
- 6) Hsiao FY, et al.: Drug Safety. 2013; 36: 643-649.
- 7) Saez E, et al.: Nature Medicine. 1998; 4: 1058-1061.
- 8) Lefebvre A-M, et al.: Nature Medicine. 1998; 4: 1053-1057.
- 9) アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤の生物学的同等性試験成績 (2011年7月1日承認: CTD 2.7.6.1)
- 10) アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤の薬物動態試験成績 (2011年7月1日承認: CTD 2.7.6.1)
- 11) 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)
- 12) ピオグリタゾンの蛋白結合に関する検討 (1999年9月22日承認: 申請資料概要へ2.2.(4))
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) ピオグリタゾンの代謝に関する検討① (1999年9月22日承認: 申請資料概要へ2.3.(1))
- 17) ピオグリタゾンの代謝に関する検討② (1999年9月22日承認: 申請資料概要へ2.5.(3))
- 18) 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: CTD2.7.6.7)

- 19) アログリブチンの薬物動態試験成績② (2010年4月16日承認：CTD2.7.6.6)
- 20) アログリブチンの薬物動態試験成績③ (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 21) ピオグリタゾンの薬物動態試験成績 (1999年9月22日承認：申請資料概要へ4)
- 22) アログリブチンの腎機能障害者における薬物動態試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.6.14)
- 23) アログリブチンの肝機能障害者における薬物動態試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.6.15)
- 24) アログリブ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)
- 25) アログリブチンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 26) アログリブチンとボグリボースとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.3)
- 27) アログリブチンとアトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 28) アログリブチンとフルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィプ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)
- 29) アログリブチンとシクロスポリンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 30) アログリブチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム又はフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 31) アログリブチンとワルファリンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 32) アログリブチンとエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.2)
- 33) アログリブチンとジゴキシンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.3)
- 34) アログリブチンとグリベンクラミドとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.6.21)
- 35) アログリブチンとメトホルミン、シメチジンとの薬物間相互作用試験成績 (2010年4月16日承認：CTD2.7.2.3)
- 36) ピオグリタゾンとグリベンクラミド、グリクラジドとの薬物間相互作用試験成績 (1999年9月22日承認：申請資料概要ト1.(3))
- 37) 社内資料：ピオグリタゾンとメトホルミンとの薬物間相互作用試験
- 38) ピオグリタゾンとボグリボースとの薬物間相互作用試験成績 (1999年9月22日承認：申請資料概要ト1.(6))
- 39) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の臨床試験成績① (2011年7月1日承認：CTD 2.7.6.2)
- 40) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の臨床試験成績② (2011年7月1日承認：CTD 2.7.6.3)
- 41) 社内資料：アログリブチンにピオグリタゾン又はプラセボを併用投与した製造販売後臨床試験成績
- 42) アログリブチンの耐糖能改善作用に関する検討① (2010年4月16日承認：CTD2.4.2)
- 43) アログリブ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)
- 44) ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用に関する検討① (1999年9月22日承認：申請資料概要イ1.(2))
- 45) ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用に関する検討② (1999年9月22日承認：申請資料概要イ2.(1))
- 46) アログリブチンの酵素阻害活性に関する検討 (2010年4月16日承認：CTD2.6.2.1)
- 47) アログリブチンの薬物動態試験成績④ (2010年4月16日承認：CTD2.7.6.27)
- 48) アログリブチンの耐糖能改善作用に関する検討③ (2010年4月16日承認：CTD2.6.2.2)
- 49) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の薬理試験成績① (2011年7月1日承認：CTD 2.6.2.1)
- 50) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の薬理試験成績② (2011年7月1日承認：CTD 2.6.2.2)
- 51) ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用に関する検討③ (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))
- 52) ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用に関する検討④ (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))
- 53) ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用に関する検討⑤ (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))
- 54) ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用に関する検討⑥ (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(2))
- 55) ピオグリタゾンの末梢組織におけるインスリン作用増強に関する検討 (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(2))
- 56) ピオグリタゾンの肝におけるインスリン作用増強に関する検討 (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(2))
- 57) ピオグリタゾンのインスリン受容体作用増強に関する検討 (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(2))
- 58) ピオグリタゾンのTNF- α 産生抑制作用に関する検討 (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(2))
- 59) ピオグリタゾンの糖代謝改善作用に関する検討① (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))
- 60) ピオグリタゾンの糖代謝改善作用に関する検討② (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))
- 61) ピオグリタゾンの耐糖能改善作用に関する検討① (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))
- 62) ピオグリタゾンの耐糖能改善作用に関する検討② (1999年9月22日承認：申請資料概要ホ1.(1))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 販売

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