

# イニシンク配合錠

## に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	2
1.5.1 2 型糖尿病の病態及び治療 .....	2
1.5.1.1 2 型糖尿病の病態 .....	2
1.5.1.2 2 型糖尿病の治療 .....	2
1.5.2 開発の経緯 .....	2
1.5.2.1 本配合錠及び有効成分について .....	2
1.5.2.2 品質の概要 .....	3
1.5.2.3 臨床試験の概要 .....	4
1.5.2.3.1 臨床試験開発計画 .....	4
1.5.2.3.2 有効性 .....	4
1.5.2.3.3 安全性 .....	4
1.5.2.3.4 生物学的同等性 .....	5
1.5.2.3.5 食事の影響 .....	5
1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量 .....	8
1.5.4 治験相談等の経緯 .....	8
1.5.5 本剤の特徴及び有用性 .....	8
1.5.6 参考文献 .....	9

## 表

表 1.5.2-1 開発の経緯 .....	6
表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量 .....	8

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 2型糖尿病の病態及び治療

#### 1.5.1.1 2型糖尿病の病態

2型糖尿病は、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両者が発症に関わる疾患であり、この両因子の関与の割合は患者によって異なる。

2型糖尿病の発症機序は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）や運動不足などの環境因子が加わって、インスリン作用不足を生じて発症する。遺伝因子としては、食事摂取後のインスリン追加分泌パターンが遅延又は低下傾向にある人が、わずかにインスリン抵抗性を示す状況に至った際に食後高血糖が生じる場合がある[1]。環境因子としては、過食や運動不足が持続することにより慢性的な高インスリン血症をきたし、肝や骨格筋細胞への脂肪蓄積を惹起し、それに伴うインスリン抵抗性の悪化によって食後高血糖が生じる場合がある[1]。いずれの場合もインスリンの作用不足によって食後高血糖が生じることで、更に多くのインスリン分泌が促進されるため、インスリン生合成・分泌不全が悪化、肝や骨格筋細胞への糖取込みが低下するという悪循環に陥る。その結果、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性が急速に亢進し、慢性的な高血糖に至る（糖毒性）。

#### 1.5.1.2 2型糖尿病の治療

2型糖尿病の治療法には、食事療法、運動療法及び薬物療法があるが、生活習慣を適正に保ち、治療薬を適切に服薬するためには、患者教育が基本となる。

代謝障害がより高度な場合は、食事療法・運動療法に加えて、初めから薬物療法を行う。代謝障害が中程度以下の場合は、患者の病態を十分に解析して、適切な食事療法と運動療法を行い、患者の意識を高めることが大切である。これらの治療を2～3ヵ月間程度続けても、目標とする血糖コントロールが達成されない場合に、経口血糖降下薬から薬物療法を開始し、代謝障害の程度によってはインスリン治療の併用又はインスリン治療への変更などの薬物治療を行う。

1種類の経口血糖降下薬で目標とする血糖コントロールが維持できない場合には、まず食事療法と運動療法の徹底を図り、更に必要であれば作用機序の異なる血糖降下薬の併用、インスリン治療の併用又はインスリン治療への変更を考慮し、血糖コントロールの改善を図る。

経口血糖降下薬は、①インスリン抵抗性改善系（ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤）、②インスリン分泌促進系（DPP-4阻害剤、スルホニルウレア系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤）及び③糖吸収・排泄調節系（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、SGLT2阻害薬）に大別されている[2]。

## 1.5.2 開発の経緯

### 1.5.2.1 本配合錠及び有効成分について

SYR-322-MET錠（以下、本配合錠）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）阻害剤であるアログリプチン安息香酸塩（以下、SYR-322）とビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン）を有効成分とし、アログリプチン／メトホルミンとして25 mg/500 mgを含有する2型糖尿病治療薬である。アログリプチンとメトホルミンの配

合錠は、米国では KAZANO（アログリプチン／メトホルミンとして 12.5 mg/500 mg 又は 12.5 mg/1000 mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回）として、欧州では VIPDOMET（アログリプチン／メトホルミンとして 12.5 mg/850 mg 又は 12.5 mg/1000 mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回）として、いずれも 2013 年に承認されている。

SYR-322 は武田カリフォルニア株式会社で見出された DPP-4 阻害剤であり、生体内におけるグルカゴン様ペプチド-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進する。SYR-322 製剤であるネシーナ錠 6.25 mg、同 12.5 mg 及び同 25 mg は、2 型糖尿病患者に対する単独療法及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法を効能・効果として 2010 年 4 月に製造販売承認を取得した。その後、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤との併用療法に係る製造販売承認を取得後、2014 年 5 月に「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 0709 第 1 号）[3]に準拠した包括的な効能・効果である「2 型糖尿病」としての製造販売承認を取得した。

メトホルミンはビグアナイド系薬剤であり、肝臓からのグルコース放出を抑制し、筋肉を中心とした末梢組織でのグルコース利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコース取込みを増加させ、インスリンの感受性を高める。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。現在、国内で製造販売承認を取得しているメトホルミン製剤としては、メトグルコ錠やグリコラン錠などがある。いずれも効能・効果は、「食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病」及び「食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病」である。用法・用量は、開始用量が 1 日 500 mg、維持用量は効果を観察しながら決定し、最高用量は製剤により異なり、1 日 750 mg 又は 2250 mg であり、2～3 回に分割して投与するとされている。

#### 1.5.2.2 品質の概要

本配合錠の規格及び試験方法は、実測値、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本配合錠の安定性試験は新有効成分含有医薬品の「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）並びに「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき実施した。

長期保存試験データ及び加速試験データが経時的な変化及び変動をほとんど示さなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」に基づき、室温保存での有効期間を 2 年間とした。

なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで試験継続し（●年●月に保存終了予定）、それまでに得られる中間成績を踏まえ、逐次有効期間変更に係る手続きを行う予定である。



### 1.5.2.3 臨床試験の概要

#### 1.5.2.3.1 臨床試験開発計画

本申請では、国内で実施した 5 試験を評価資料とし、海外で実施した 1 試験を参考資料とした。

国内では、2 型糖尿病患者を対象とした 3 試験〔第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）、第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）、第 2/3 相継続長期投与試験

（SYR-322/OCT-005 試験）〕及び健康成人男子を対象とした 2 試験〔第 3 相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）、第 3 相食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）〕の計 5 試験を実施した。海外では、健康成人を対象とした 1 試験〔第 1 相メトホルミンとの薬物間相互作用試験（SYR-322-005 試験）〕を実施した。

#### 1.5.2.3.2 有効性

SYR-322-MET/CCT-001 試験では、SYR-322 25 mg を 1 日 1 回投与した群（SYR-322 単独群）、SYR-322 25 mg にメトホルミン 500 mg を 1 日 1 回で併用投与した群（QD 併用群）及び SYR-322 25 mg にメトホルミン 250 mg を 1 日 2 回で併用投与した群（BID 併用群）の有効性を比較検討した結果、主要評価項目である治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕において、QD 併用群の SYR-322 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。

SYR-322/CCT-006 試験では、メトホルミン 250 mg を 1 日 2 回又は 3 回投与した群（メトホルミン単独群）と SYR-322 25 mg を 1 日 1 回、及びメトホルミン 250 mg を 1 日 2 回又は 3 回併用投与した群（25 mg 併用群）の有効性を比較検討した結果、主要評価項目である治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕において、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で有意な低下がみられた。

SYR-322/OCT-005 試験では、SYR-322 25 mg を 1 日 1 回、及びメトホルミン 250 mg を 1 日 2 又は 3 回併用投与した場合（25 mg 併用）において、ベースライン（0 週）と比較して、投与 2 週間後から 52 週間後までのすべての評価時点で HbA1c の低下がみられた。

上記 3 試験において、SYR-322 又はメトホルミン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、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日を併用投与した場合の有効性が確認された。

#### 1.5.2.3.3 安全性

SYR-322-MET/CCT-001 試験では、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群との間で、有害事象の発現頻度及びその内容に大きな違いはみられなかった。

SYR-322/CCT-006 試験では、メトホルミン単独群と 25 mg 併用群との間で、有害事象の発現頻度及びその内容に大きな違いはみられなかった。

SYR-322/OCT-005 試験では、25 mg 併用の安全性及び忍容性は良好であった。

上記 3 試験において、SYR-322 又はメトホルミン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、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日を併用投与した場合の安全性に大きな問題はみられなかった。

#### 1.5.2.3.4 生物学的同等性

SYR-322-MET/CPH-001 試験では、健康成人男子を対象に本配合錠 1 錠を投与した場合と本配合錠と同用量の単剤（SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン 250 mg 錠 2 錠）を併用投与した場合の生物学的同等性を検討した結果、本配合錠投与と併用投与が生物学的に同等であることが確認された。

#### 1.5.2.3.5 食事の影響

SYR-322-MET/CPH-002 試験では、健康成人男子を対象に本配合錠の生物学的利用能に及ぼす食事の影響（食後投与又は絶食下投与）について検討した結果、本配合錠の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどないと判断した。

表 1.5.2-1 開発の経緯

品質		
主要試験		
製剤及び処方		
製剤開発の経緯		
製造	製剤	
管理（又は規格及び試験方法）	製剤	
容器及び施栓系	製剤	
安定性試験	製剤	

表 1.5.2-1 開発の経緯（続き）

臨床		主要試験（試験番号）	
国内		第 3 相生物学的同等性試験 （SYR-322-MET/CPH-001）	
		第 3 相食事の影響検討試験 （SYR-322-MET/CPH-002）	
		第 3 相検証試験 （SYR-322-MET/CCT-001）	
		第 2/3 相検証試験 （SYR-322/CCT-006）	
		第 2/3 相継続長期投与試験 （SYR-322/OCT-005）	
海外		第 1 相メトホルミンとの薬物間相互作用試験（SYR-322-005）	
相談の 経緯		医薬品■■■■■■■■■■相談	
		医薬品■■■■■■■■■■相談	

### 1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質及び臨床試験の結果から、表 1.5.3-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	イニシンク配合錠
申請区分	医療用医薬品（2）新医療用配合剤
適応症（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。
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。

### 1.5.4 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- ・ 医薬品 ██████████ 相談（受付日・番号：平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日・# █████）
- ・ 医薬品 ██████████ 相談（受付日・番号：平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日・# █████）

### 1.5.5 本剤の特徴及び有用性

本配合錠による治療により、各単剤の併用投与と比較して服薬錠数及び服薬回数が減少することで、服薬アドヒアランスの継続的な向上が期待でき、血糖降下作用が最大限に発揮されることで長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考えられる。

SYR-322 とビッグナイド系薬剤の併用療法は、それぞれの作用機序から低血糖を起こしにくく、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の両方を改善する合理的な治療法であり、本配合錠の有効成分である SYR-322 製剤のネシーナ錠は、2011 年 2 月にビッグナイド系薬剤との併用療法に係る製造販売承認を取得している。また、これら薬剤の併用療法は最も多い組み合わせの一つであると考えられ、本配合錠は汎用性が高く臨床的に重要な治療選択肢の一つであると考えられる。

#### (1) 服薬錠数及び服薬回数の減少による服薬アドヒアランスの向上

メトホルミンの承認用法は 1 日 2～3 回投与であるが、本配合錠では SYR-322 の承認用法と合わせて 1 日 1 回投与となる。従って、SYR-322 及びメトホルミンの併用療法と比較して、1 回の服薬錠数及び 1 日あたりの服薬回数が減少する。

配合剤による服薬アドヒアランスの向上及び治療効果に与える影響は数多く報告されており、2 型糖尿病患者においても、単剤の併用療法から配合剤に切り替えた場合、併用療法と比較して配合剤では服薬錠数が減少し、服薬アドヒアランスが改善することが報告されている。また、服薬錠数のみならず、1 日あたりの服薬回数も服薬アドヒアランスに大きく影響を与えると考えられている。さらに、服薬アドヒアランスと血糖コントロールは密接に関係すると考えられ、服薬アドヒアランスが向上することで、HbA1c が有意に改善することが報告されている（2.5.1.3）。

本配合錠による治療により、各単剤の併用療法と比較して服薬錠数及び服薬回数が減少することで、服薬アドヒアランスの継続的な向上が期待でき、血糖降下作用が最大限に発揮されることで長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考えられる。

## (2) 本配合錠の1日1回投与で長期にわたる良好な血糖コントロールが可能となる

SYR-322-MET/CCT-001 試験において、治療期終了時(24週)のHbA1c変化量で、SYR-322 25 mg にメトホルミン 500 mg を1日1回併用投与した群(QD併用群)のSYR-322 25 mg を1日1回投与した群(SYR-322単独群)に対する優越性が検証された。また、QD併用群のSYR-322 25 mg にメトホルミン 250 mg を1日2回併用投与した群(BID併用群)に対する非劣性が検証された。

SYR-322/CCT-006 試験において、メトホルミン 250 mg を1日2回又は3回投与した群(メトホルミン単独群)と比較して、メトホルミンにSYR-322 25 mg を併用投与した群(25 mg 併用群)では有意なHbA1c変化量の低下が確認された。

SYR-322/OCT-005 試験において、メトホルミンにSYR-322 25 mg を併用投与した場合(25 mg 併用)では、すべての評価時点で、HbA1cのベースライン(0週)からの低下がみられ、52週まで低下が持続した。

SYR-322-MET/CPH-001 試験において、本配合錠投与と併用投与(SYR-322 25 mg 錠1錠及びメトホルミン 250 mg 錠2錠)は、生物学的に同等であった。

以上のことから、SYR-322 25 mg 若しくはメトホルミン 500 mg の単独療法から本配合錠に切り替える場合、又は各単剤の併用療法から本配合錠に切り替える場合のいずれにおいても、本配合錠の1日1回投与で長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考えられる。

## (3) 医療現場で支持されている併用療法を組み合わせた配合錠であり、汎用性が高い

インスリン分泌促進系の薬剤であるDPP-4阻害剤及びインスリン抵抗性改善系の薬剤であるビグアナイド系薬剤は、各薬効分類の中で最も汎用されている薬剤である。また、DPP-4阻害剤及びビグアナイド系薬剤の併用は、併用療法として多く用いられる組合せの一つである。

以上のことから、これらの薬剤を組み合わせた本配合錠は汎用性が高く、臨床的に重要な治療選択肢の一つになると考えられる。

### 1.5.6 参考文献

- [1] 河盛隆造. 2型糖尿病治療のエビデンス. 糖尿病の薬物治療(難波光義, 谷澤幸生編). 東京: 文光堂; 2006. p.5-10.
- [2] 日本糖尿病学会, 糖尿病治療ガイド2014-2015. 東京: 文光堂; 2014. (添付なし)
- [3] 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬食審査発 0709 第1号(平成22年7月9日). (添付なし)

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料..... 2

表

表 1.6-1 米国/欧州（英国）における SYR-322-MET 錠の承認取得状況 ..... 2

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### (1) 外国での許可及び使用状況

SYR-322-MET 錠は配合用量は異なるが、米国及び欧州を含む世界 56 カ国で承認されている（2023 年 10 月現在）。

米国及び欧州（英国）における SYR-322-MET 錠の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。また、米国及び欧州（英国）の添付文書の和訳及び原文、並びに企業中核シートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国/欧州（英国）における SYR-322-MET 錠の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	KAZANO	2013 年 1 月 25 日	錠剤	アログリプチン 12.5 mg とメト ホルミン塩酸塩 500 mg  アログリプチン 12.5 mg とメト ホルミン塩酸塩 1000 mg。	<p>【効能・効果】 本剤はジペプチジルペプチターゼ 4 阻害剤とビッグアニドの配合剤であり、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・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、アログリプチン 25 mg とメトホルミン塩酸塩 2000 mg 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)	VIPDOMET	2013 年 9 月 19 日	錠剤	アログリプチン 12.5 mg とメト ホルミン塩酸塩 1000 mg  アログリプチン 12.5 mg とメト ホルミン塩酸塩 850 mg	<p>【効能・効果】（一部抜粋） Vipdomet は 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・用量】（一部抜粋） <u>用量</u> 成人（18 歳以上） Vipdomet の用量は患者の現治療計画に基づいて患者毎に設定すること。 アログリプチンの推奨最大用量である 25 mg を超過しないこと。 <u>用法</u> 経口投与する。 含有するメトホルミン成分の薬物動態のため、Vipdomet は 1 日 2 回服用すること。</p>



(2) 外国での承認申請状況

SYR-322-MET 錠は [ ] 及び [ ] を含む世界 [ ] カ国で承認申請中である [ ] 年 [ ] 月現在)。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KAZANO safely and effectively. See full prescribing information for KAZANO.

**KAZANO (alogliptin and metformin HCl) tablets for oral administration**

Initial U.S. Approval: 2013

### **WARNING: LACTIC ACIDOSIS**

*See full prescribing information for complete boxed warning*

- Lactic acidosis can occur due to metformin accumulation. The risk increases with conditions such as sepsis, dehydration, excess alcohol intake, hepatic impairment, renal impairment and acute congestive heart failure. (5.1)
- Symptoms include malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence and nonspecific abdominal distress. Laboratory abnormalities include low pH, increased anion gap and elevated blood lactate. (5.1)
- If acidosis is suspected, discontinue KAZANO and hospitalize the patient immediately. (5.1)

### **INDICATIONS AND USAGE**

KAZANO is a dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and a biguanide combination product indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. (1.1)

Important Limitation of Use: Not for treatment of type 1 diabetes or diabetic ketoacidosis. (1.2)

### **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- Individualize the starting dose of KAZANO based on the patient's current regimen. (2.1)
- KAZANO should be taken twice daily with food. (2.1)
- May adjust the dosing based on effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 25 mg alogliptin and 2000 mg metformin HCl. (2.1)

### **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Tablets: 12.5 mg alogliptin and 500 mg metformin HCl, 12.5 mg alogliptin and 1000 mg metformin HCl. (3)

### **CONTRAINDICATIONS**

- Renal impairment. (4, 5.5)
- Metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis. (4, 5.1)
- History of a serious hypersensitivity reaction to alogliptin or metformin, components of KAZANO, such as anaphylaxis, angioedema or severe cutaneous adverse reactions. (4)

### **WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Lactic acidosis: Warn against excessive alcohol intake. KAZANO is not recommended in hepatic impairment and is contraindicated in renal impairment. Ensure normal renal function before initiating and at least annually thereafter. (5.1)

- Acute pancreatitis: There have been postmarketing reports of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue KAZANO. (5.2)
- Hypersensitivity: There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with alogliptin such as anaphylaxis, angioedema and severe cutaneous adverse reactions. In such cases, promptly discontinue KAZANO, assess for other potential causes, institute appropriate monitoring and treatment and initiate alternative treatment for diabetes. (5.3)
- Hepatic effects: Postmarketing reports of hepatic failure, sometimes fatal. Causality cannot be excluded. If liver injury is detected, promptly interrupt KAZANO and assess patient for probable cause, then treat cause if possible, to resolution or stabilization. Do not restart KAZANO if liver injury is confirmed and no alternative etiology can be found. (5.4)
- Temporarily discontinue in patients undergoing radiologic studies with intravascular administration of iodinated contrast materials or any surgical procedures necessitating restricted intake of food and fluids. (5.5)
- Vitamin B<sub>12</sub> deficiency: Metformin may lower vitamin B<sub>12</sub> levels. Monitor hematologic parameters annually. (5.8)
- Hypoglycemia: When used with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or with insulin, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia. (5.9)
- Macrovascular outcomes: There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with KAZANO or any other antidiabetic drug. (5.10)

### **ADVERSE REACTIONS**

Common adverse reactions reported in ≥4% of patients treated with coadministration of alogliptin with metformin were: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, diarrhea, hypertension, headache, back pain and urinary tract infection. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals at 1-877-TAKEDA-7 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### **DRUG INTERACTIONS**

Cationic drugs eliminated by renal tubular secretion: Use with caution. (7.2)

### **USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- Pregnancy Category B: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. (8.1)
- Pediatrics: Safety and effectiveness of KAZANO in patients below the age of 18 have not been established. (8.4)
- Geriatric Use: Caution should be used when prescribing KAZANO to elderly patients because reduced renal functions are associated with increasing age. (8.5)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide**

**Revised: 06/2013**

## **FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

### **WARNING: LACTIC ACIDOSIS**

#### **1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Monotherapy and Combination Therapy
- 1.2 Limitation of Use

#### **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommendations for All Patients

#### **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

#### **4 CONTRAINDICATIONS**

#### **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Lactic Acidosis
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Hepatic Effects
- 5.5 Monitoring of Renal Function
- 5.6 Hypoxic States
- 5.7 Alcohol Intake
- 5.8 Vitamin B<sub>12</sub> Levels

- 5.9 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia
- 5.10 Macrovascular Outcomes

#### **6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Laboratory Abnormalities
- 6.3 Postmarketing Experience

#### **7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Carbonic Anhydrase Inhibitors
- 7.2 Cationic Drugs
- 7.3 The Use of Metformin with Other Drugs

#### **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

#### **10 OVERDOSAGE**

#### **11 DESCRIPTION**

#### **12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

17.1 Instructions

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: LACTIC ACIDOSIS

- Lactic acidosis is a rare but serious complication that can occur due to metformin accumulation. The risk increases with conditions such as sepsis, dehydration, excess alcohol intake, hepatic impairment, renal impairment and acute congestive heart failure [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- The onset is often subtle, accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence and nonspecific abdominal distress. Laboratory abnormalities include low pH, increased anion gap and elevated blood lactate [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- If acidosis is suspected, KAZANO (alogliptin and metformin HCl) should be discontinued and the patient hospitalized immediately [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Monotherapy and Combination Therapy

KAZANO is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus in multiple clinical settings when treatment with both alogliptin and metformin is appropriate [see *Clinical Studies (14)*].

### 1.2 Limitation of Use

KAZANO should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommendations for All Patients

- Healthcare providers should individualize the starting dose of KAZANO based on the patient's current regimen.
- KAZANO should be taken twice daily with food with gradual dose escalation to reduce the gastrointestinal (GI) side effects due to metformin. KAZANO tablets must not be split before swallowing.
- Dosing may be adjusted based on effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 25 mg alogliptin and 2000 mg metformin HCl.
- The following doses are available:
  - 12.5 mg alogliptin and 500 mg metformin HCl
  - 12.5 mg alogliptin and 1000 mg metformin HCl

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 12.5 mg/500 mg tablets are pale yellow, oblong, film-coated tablets with "12.5/500" debossed on one side and "322M" debossed on the other side

- 12.5 mg/1000 mg tablets are pale yellow, oblong, film-coated tablets with “12.5/1000” debossed on one side and “322M” debossed on the other side

## 4 CONTRAINDICATIONS

KAZANO is contraindicated in patients with:

- Renal impairment (e.g., serum creatinine levels  $\geq 1.5$  mg/dL for men,  $\geq 1.4$  mg/dL for women or abnormal creatinine clearance), which may also result from conditions such as cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction and septicemia [see *Warnings and Precautions* (5.5)].
- Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin.
- History of a serious hypersensitivity reaction to alogliptin or metformin, components of KAZANO, such as anaphylaxis, angioedema or severe cutaneous adverse reactions.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Lactic Acidosis

Lactic acidosis is a rare but serious metabolic complication that can occur due to metformin accumulation during treatment with KAZANO and is fatal in approximately 50% of cases. Lactic acidosis may also occur in association with a number of pathophysiologic conditions, including diabetes mellitus, and whenever there is significant tissue hypoperfusion and hypoxemia. Lactic acidosis is characterized by elevated blood lactate levels (more than 5 mmol/L), decreased blood pH, electrolyte disturbances with an increased anion gap, and an increased lactate/pyruvate ratio. When metformin is implicated as the cause of lactic acidosis, metformin plasma levels of more than 5 mcg/mL are generally found.

The reported incidence of lactic acidosis in patients receiving metformin HCl is very low (approximately 0.03 cases per 1000 patient-years, with approximately 0.015 fatal cases per 1000 patient-years). In more than 20,000 patient-years' exposure to metformin in clinical trials, there were no reports of lactic acidosis. Reported cases have occurred primarily in diabetic patients with significant renal impairment, including both intrinsic renal disease and renal hypoperfusion, often in the setting of multiple concomitant medical/surgical problems and multiple concomitant medications. Patients with congestive heart failure requiring pharmacologic management, particularly when accompanied by hypoperfusion and hypoxemia due to unstable or acute failure, are at increased risk of lactic acidosis. The risk of lactic acidosis increases with the degree of renal dysfunction and the patient's age. The risk of lactic acidosis may, therefore, be significantly decreased by regular monitoring of renal function in patients taking metformin. In particular, treatment of the elderly should be accompanied by careful monitoring of renal function. Metformin treatment should not be initiated in any patients unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced, as these patients are more susceptible to developing lactic acidosis. In addition, metformin should be promptly withheld in the presence of any condition associated with hypoxemia, dehydration or sepsis. Because impaired hepatic function

may significantly limit the ability to clear lactate, metformin should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic impairment. Patients should be cautioned against excessive alcohol intake when taking metformin, because alcohol potentiates the effects of metformin on lactate metabolism. In addition, metformin should be temporarily discontinued prior to any intravascular radiocontrast study and for any surgical procedure necessitating restricted intake of food or fluids. Use of topiramate, a carbonic anhydrase inhibitor, in epilepsy and migraine prophylaxis may frequently cause dose-dependent metabolic acidosis (in controlled trials, 32% and 67% for adjunctive treatment in adult and pediatric patients, respectively, and 15% to 25% for monotherapy of epilepsy, with decrease in serum bicarbonate to less than 20 mEq/L; 3% and 11% for adjunctive treatment in adult and pediatric patients, respectively, and 1% to 7% for monotherapy of epilepsy, with decrease in serum bicarbonate to less than 17 mEq/L) and may exacerbate the risk of metformin-induced lactic acidosis [see *Drug Interactions* (7.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

The onset of lactic acidosis often is subtle and accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence and nonspecific abdominal distress. There may be associated hypothermia, hypotension and resistant bradyarrhythmias with more marked acidosis.

Patients should be educated to promptly report these symptoms should they occur. If present, KAZANO should be withdrawn until lactic acidosis is ruled out. Serum electrolytes, ketones, blood glucose, blood pH, lactate levels and blood metformin levels may be useful. Once a patient is stabilized on any dose level of metformin, GI symptoms, which are common during initiation of therapy, are unlikely to recur. Later occurrence of GI symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.

Levels of fasting venous plasma lactate above the upper limit of normal but less than 5 mmol/L in patients taking metformin do not necessarily indicate impending lactic acidosis and may be explainable by other mechanisms such as poorly controlled diabetes or obesity, vigorous physical activity or technical problems in sample handling.

Lactic acidosis should be suspected in any diabetic patient with metabolic acidosis lacking evidence of ketoacidosis (ketonuria and ketonemia).

Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital setting. In a patient with lactic acidosis who is taking metformin, the drug should be discontinued immediately and general supportive measures promptly instituted. Because metformin is dialyzable (with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions), prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove the accumulated metformin. Such management often results in prompt reversal of symptoms and recovery [see *Contraindications* (4)].

## 5.2 Pancreatitis

There have been postmarketing reports of acute pancreatitis in patients taking alogliptin. After initiation of KAZANO, patients should be observed carefully for signs and symptoms of pancreatitis. If pancreatitis is suspected, alogliptin should promptly be discontinued and appropriate management should be initiated. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using KAZANO.

## 5.3 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with alogliptin. These reactions include anaphylaxis, angioedema and severe cutaneous adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome. If a serious hypersensitivity reaction is suspected, discontinue KAZANO, assess for other potential causes for the event and institute alternative treatment for diabetes [see *Adverse Reactions* (6.3)]. Use caution in patients with a history of angioedema to another DPP-4 inhibitor because it is unknown whether such patients will be predisposed to angioedema with KAZANO.

## 5.4 Hepatic Effects

There have been postmarketing reports of fatal and nonfatal hepatic failure in patients taking alogliptin, although the reports contain insufficient information necessary to establish the probable cause [see *Adverse Reactions* (6.3)]. In randomized controlled studies, serum alanine aminotransferase (ALT) elevations greater than three times the upper limit of normal (ULN) were observed: 1.3% in alogliptin-treated patients and 1.5% in all comparator-treated patients.

Patients with type 2 diabetes may have fatty liver disease, which may cause liver test abnormalities, and they may also have other forms of liver disease, many of which can be treated or managed. Therefore, obtaining a liver test panel and assessing the patient before initiating KAZANO therapy is recommended. Because impaired hepatic function has been associated with some cases of lactic acidosis with use of metformin, KAZANO should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

Measure liver tests promptly in patients who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. In this clinical context, if the patient is found to have clinically significant liver enzyme elevations and if abnormal liver tests persist or worsen, KAZANO should be interrupted and investigation done to establish the probable cause. KAZANO should not be restarted in these patients without another explanation for the liver test abnormalities.

## 5.5 Monitoring of Renal Function

Metformin is substantially excreted by the kidney, and the risk of metformin accumulation and lactic acidosis increases with the degree of impairment. Therefore, KAZANO is contraindicated in patients with renal impairment.

Before initiation of KAZANO therapy and at least annually thereafter, renal function should be assessed and verified as normal. In patients in whom development of renal dysfunction is anticipated, renal function should be assessed more frequently and

KAZANO discontinued if evidence of renal impairment is present. Metformin treatment should not be initiated in patients  $\geq 80$  years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced, as these patients are more susceptible to developing lactic acidosis.

### **Use of Concomitant Medications that May Affect Renal Function or Metformin Disposition**

Concomitant medication(s) that may affect renal function or result in significant hemodynamic change or may interfere with the disposition of metformin, such as cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion [see *Drug Interactions* (7.2)], should be used with caution.

### **Radiological Studies and Surgical Procedures**

Radiological studies involving the use of intravascular iodinated contrast materials (for example, intravenous urogram, intravenous cholangiography, angiography and computed tomography) can lead to acute alteration of renal function and have been associated with lactic acidosis in patients receiving metformin. Therefore, in patients in whom any such study is planned, KAZANO should be temporarily discontinued at the time of or prior to the procedure and withheld for 48 hours subsequent to the procedure and reinstituted only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

KAZANO therapy should be temporarily suspended for any surgical procedure (except minor procedures not associated with restricted intake of food and fluids) and should not be restarted until the patient's oral intake has resumed and renal function has been evaluated as normal.

### **5.6 Hypoxic States**

Cardiovascular collapse (shock) from whatever cause, acute congestive heart failure, acute myocardial infarction and other conditions characterized by hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur in patients on KAZANO therapy, the drug should be promptly discontinued.

### **5.7 Alcohol Intake**

Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Patients, therefore, should be warned against excessive alcohol intake while receiving KAZANO.

### **5.8 Vitamin B<sub>12</sub> Levels**

In controlled, 29-week clinical trials of immediate-release metformin, a decrease to subnormal levels of previously normal serum vitamin B<sub>12</sub> levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients. Such decrease, possibly due to interference with B<sub>12</sub> absorption from the B<sub>12</sub>-intrinsic factor complex is, however, very rarely associated with anemia and appears to be rapidly reversible with discontinuation of metformin or vitamin B<sub>12</sub> supplementation. Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on KAZANO, and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed. Certain individuals (those with inadequate vitamin B<sub>12</sub> or calcium intake or absorption) appear to be predisposed to developing subnormal vitamin B<sub>12</sub> levels. In these patients, routine serum vitamin B<sub>12</sub> measurements at two- to three-year intervals may be useful.

### **5.9 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia**



**Alogliptin**

Insulin and insulin secretagogues, such as sulfonylureas, are known to cause hypoglycemia. Therefore, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with KAZANO.

**Metformin Hydrochloride**

Hypoglycemia does not occur in patients receiving metformin alone under usual circumstances of use but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation or during concomitant use with other glucose-lowering agents (such as sulfonylureas and insulin) or ethanol. Elderly, debilitated or malnourished patients and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly and in people who are taking  $\beta$ -adrenergic blocking drugs.

**5.10 Macrovascular Outcomes**

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with KAZANO or any other antidiabetic drug.

**6 ADVERSE REACTIONS****6.1 Clinical Studies Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

### Alogliptin and Metformin Hydrochloride

Over 2700 patients with type 2 diabetes have received alogliptin coadministered with metformin in four large, randomized, double-blind controlled clinical trials. The mean exposure to KAZANO was 58 weeks, with more than 1400 subjects treated for more than one year. These included two 26-week placebo-controlled studies, one 52-week active control study and an interim analysis of a 104-week active-controlled study. In the KAZANO arm, the mean duration of diabetes was approximately six years, the mean body mass index (BMI) was 31 kg/m<sup>2</sup> (56% of patients had a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) and the mean age was 55 years (18% of patients ≥65 years of age).

In a pooled analysis of these four controlled clinical studies, the overall incidence of adverse reactions was 74% in patients treated with KAZANO compared to 75% treated with placebo. Overall discontinuation of therapy due to adverse events was 6.2% with KAZANO compared to 1.9% in placebo, 6.4% in metformin and 5.0% in alogliptin.

Adverse reactions reported in ≥4% of patients treated with KAZANO and more frequently than in patients who received alogliptin, metformin or placebo are summarized in Table 1.

**Table 1. Adverse Reactions Reported in ≥4% of Patients Treated with KAZANO and More Frequently than in Patients Receiving Either Alogliptin, Metformin or Placebo**

Number of Patients (%)				
	KAZANO*	Alogliptin <sup>†</sup>	Metformin <sup>‡</sup>	Placebo
	N=2794	N=222	N=1592	N=106
Upper respiratory tract infection	224 (8.0)	6 (2.7)	105 (6.6)	3 (2.8)
Nasopharyngitis	191 (6.8)	7 (3.2)	93 (5.8)	2 (1.9)
Diarrhea	155 (5.5)	4 (1.8)	105 (6.6)	3 (2.8)
Hypertension	154 (5.5)	5 (2.3)	96 (6.0)	6 (5.7)
Headache	149 (5.3)	11 (5.0)	74 (4.6)	3 (2.8)
Back pain	119 (4.3)	1 (0.5)	72 (4.5)	1 (0.9)
Urinary tract infection	116 (4.2)	4 (1.8)	59 (3.7)	2 (1.9)

\*KAZANO – includes data pooled for patients receiving alogliptin 25 and 12.5 mg combined with various dose of metformin

<sup>†</sup>Alogliptin – includes data pooled for patients receiving alogliptin 25 and 12.5 mg

<sup>‡</sup>Metformin – includes data pooled for patients receiving various doses of metformin

### Hypoglycemia

In a 26-week, double-blind, placebo-controlled study of alogliptin in combination with metformin, the number of patients reporting hypoglycemia was 1.9% in the alogliptin 12.5 mg with metformin HCl 500 mg, 5.3% in the alogliptin 12.5 mg with metformin HCl 1000 mg, 1.8% in the metformin HCl 500 mg and 6.3% in the metformin HCl 1000 mg treatment groups.

In a 26-week placebo-controlled study of alogliptin 25 mg administered once daily as add-on to metformin regimen, the number of patients reporting hypoglycemic events was 0% in the alogliptin with metformin and 2.9% in the placebo treatment groups.

In a 52-week, active-controlled, double-blind study of alogliptin once daily as add-on therapy to the combination of pioglitazone 30 mg and metformin compared to the titration of pioglitazone 30 mg to 45 mg and metformin, the number of patients reporting hypoglycemia was 4.5% in the alogliptin 25 mg with pioglitazone 30 mg and metformin group versus 1.5% in the pioglitazone 45 mg with metformin group.

In an interim analysis conducted in a 104-week, double-blind, active-controlled study of alogliptin 25 mg in combination with metformin, the number of patients reporting hypoglycemia was 1.4% in the alogliptin 25 mg with metformin group versus 23.8% in the glipizide with metformin group.

### **Alogliptin**

Approximately 8500 patients with type 2 diabetes have been treated with alogliptin in 14 randomized, double-blind, controlled clinical trials with approximately 2900 subjects randomized to placebo and approximately 2200 to an active comparator. The mean exposure to alogliptin was 40 weeks, with more than 2400 subjects treated for more than one year. Among these patients, 63% had a history of hypertension, 51% had a history of dyslipidemia, 25% had a history of myocardial infarction, 8% had a history of unstable angina and 7% had a history of congestive heart failure. The mean duration of diabetes was seven years, the mean BMI was 31 kg/m<sup>2</sup> (51% of patients had a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) and the mean age was 57 years (24% of patients ≥65 years of age).

Two placebo-controlled monotherapy trials of 12 and 26 weeks of duration were conducted in patients treated with alogliptin 12.5 mg daily, alogliptin 25 mg daily and placebo. Four placebo-controlled add-on combination therapy trials of 26 weeks' duration were also conducted: with metformin, with a sulfonylurea, with a thiazolidinedione and with insulin.

Four placebo-controlled and one active-controlled trials of 16 weeks up through two years in duration were conducted in combination with metformin, in combination with pioglitazone and with pioglitazone added to a background of metformin therapy.

Three active-controlled trials of 52 weeks in duration were conducted in patients treated with pioglitazone and metformin, in combination with metformin and as monotherapy compared to glipizide.

In a pooled analysis of these 14 controlled clinical trials, the overall incidence of adverse events was 66% in patients treated with alogliptin 25 mg compared to 62% with placebo and 70% with active comparator. Overall discontinuation of therapy due to adverse events was 4.7% with alogliptin 25 mg compared to 4.5% with placebo or 6.2% with active comparator.

Adverse reactions reported in ≥4% of patients treated with alogliptin 25 mg and more frequently than in patients who received placebo are summarized in Table 2.

**Table 2. Adverse Reactions Reported in  $\geq 4\%$  Patients Treated with Alogliptin 25 mg and More Frequently than in Patients Given Placebo in Pooled Studies**

	Number of Patients (%)		
	Alogliptin 25 mg	Placebo	Active Comparator
	N=5902	N=2926	N=2257
Nasopharyngitis	257 (4.4)	89 (3.0)	113 (5.0)
Headache	247 (4.2)	72 (2.5)	121 (5.4)
Upper respiratory tract infection	247 (4.2)	61 (2.1)	113 (5.0)

**Pancreatitis**

In the clinical trial program, pancreatitis was reported in 11 of 5902 (0.2%) patients receiving alogliptin 25 mg daily compared to five of 5183 (<0.1%) patients receiving all comparators.

**Hypersensitivity Reactions**

In a pooled analysis, the overall incidence of hypersensitivity reactions was 0.6% with alogliptin 25 mg compared to 0.8% with all comparators. A single event of serum sickness was reported in a patient treated with alogliptin 25 mg.

**Hypoglycemia**

Hypoglycemic events were documented based upon a blood glucose value and/or clinical signs and symptoms of hypoglycemia.

In the monotherapy study, the incidence of hypoglycemia was 1.5% in patients treated with alogliptin compared to 1.6% with placebo. The use of alogliptin as add-on therapy to glyburide or insulin did not increase the incidence of hypoglycemia compared to placebo. In a monotherapy study comparing alogliptin to a sulfonylurea in elderly patients, the incidence of hypoglycemia was 5.4% with alogliptin compared to 26% with glipizide.

## Metformin Hydrochloride

Table 3. Most Common Adverse Reactions (≥5%) in a Placebo-Controlled Clinical Study of Metformin Monotherapy*		
Adverse Reaction	Metformin Monotherapy (n=141)	Placebo (n=145)
	% of Patients	
Diarrhea	53.2	11.7
Nausea/vomiting	25.5	8.3
Flatulence	12.1	5.5
Asthenia	9.2	5.5
Indigestion	7.1	4.1
Abdominal discomfort	6.4	4.8
Headache	5.7	4.8

\*Reactions that were more common in metformin than placebo-treated patients

## 6.2 Laboratory Abnormalities

### Alogliptin and Metformin Hydrochloride

No clinically meaningful differences were observed among treatment groups regarding hematology, serum chemistry or urinalysis results.

#### Alogliptin

No clinically meaningful changes in hematology, serum chemistry or urinalysis were observed in patients treated with alogliptin.

#### Metformin Hydrochloride

Metformin may lower serum vitamin B12 concentrations. Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on KAZANO, and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

## 6.3 Postmarketing Experience

### Alogliptin

The following adverse reactions have been identified during the postmarketing use of alogliptin outside the United States. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypersensitivity reactions include anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria, and severe cutaneous adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome, hepatic enzyme elevations, fulminant hepatic failure and acute pancreatitis.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### Alogliptin

Alogliptin is primarily renally excreted and CYP-related metabolism is negligible. No drug-drug interactions were observed with the CYP-substrates or inhibitors tested or with renally excreted drugs [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### Metformin Hydrochloride

#### 7.1 Carbonic Anhydrase Inhibitors

Topiramate or other carbonic anhydrase inhibitors (e.g., zonisamide, acetazolamide or dichlorphenamide) frequently decrease serum bicarbonate and induce nonanion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use of these drugs may induce metabolic acidosis. Use these drugs with caution in patients treated with metformin, as the risk of lactic acidosis may increase.

#### 7.2 Cationic Drugs

Cationic drugs (e.g., amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim or vancomycin) that are eliminated by renal tubular secretion theoretically have the potential for interaction with metformin by competing for common renal tubular transport systems. Although such interactions remain theoretical (except for cimetidine), careful patient monitoring and dose adjustment of KAZANO and/or the interfering drug is recommended in patients who are taking cationic medications that are excreted via the proximal renal tubular secretory system.

#### 7.3 The Use of Metformin with Other Drugs

Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving KAZANO, the patient should be closely observed for loss of blood glucose control. When such drugs are withdrawn from a patient receiving KAZANO, the patient should be observed closely for hypoglycemia.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Category B

#### Alogliptin and Metformin Hydrochloride

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with KAZANO or its individual components. Based on animal data, KAZANO is not predicted to increase the risk of developmental abnormalities. Because animal reproduction studies are not always predictive of human risk and exposure, KAZANO, like other antidiabetic medications, should be used during pregnancy only if clearly needed.

No treatment-related fetal abnormalities occurred following concomitant administration of 100 mg/kg alogliptin with 150 mg/kg metformin to pregnant rats, or approximately 28 and two times the clinical dose of alogliptin (25 mg) and metformin (2000 mg), respectively (based on AUC).

### Alogliptin

Alogliptin administered to pregnant rabbits and rats during the period of organogenesis was not teratogenic at doses of up to 200 and 500 mg/kg, or 149 times and 180 times, respectively, the clinical dose based on plasma drug exposure (AUC).

Doses of alogliptin up to 250 mg/kg (approximately 95 times clinical exposure based on AUC) given to pregnant rats from gestation Day 6 to lactation Day 20 did not harm the developing embryo or adversely affect growth and development of offspring.

Placental transfer of alogliptin into the fetus was observed following oral dosing to pregnant rats.

### **Metformin Hydrochloride**

Metformin was not teratogenic in rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg, which represents an exposure of about two and six times the MRHD dose of 2000 mg based on body surface area comparisons for rats and rabbits, respectively. Metformin HCl should not be used during pregnancy unless clearly needed.

### **8.3 Nursing Mothers**

No studies have been conducted with the combined components of KAZANO. In studies performed with the individual components, both alogliptin and metformin are secreted in the milk of lactating rats. It is not known whether alogliptin and/or metformin are secreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when KAZANO is administered to a nursing woman.

### **8.4 Pediatric Use**

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

### **8.5 Geriatric Use**

#### **Alogliptin and Metformin Hydrochloride**

Elderly patients are more likely to have decreased renal function. Because metformin is contraindicated in patients with renal impairment, carefully monitor renal function in the elderly and use KAZANO with caution as age increases [see *Warnings and Precautions* (5.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Of the total number of patients (N = 2095) in clinical safety and efficacy studies, 343 (16.4%) patients were 65 years and older and 37 (1.8%) patients were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients. While this and other reported clinical experiences have not identified differences in responses between the elderly and younger patients, greater sensitivity of some older individuals cannot be excluded.

#### **Alogliptin**

Of the total number of patients (N=8507) in clinical safety and efficacy studies treated with alogliptin, 2064 (24.3%) patients were 65 years and older and 341 (4%) patients were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients 65 years and over and younger patients.

#### **Metformin Hydrochloride**

Controlled studies of metformin did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other

reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

Metformin should only be used in patients with normal renal function. The initial and maintenance dosing of metformin should be conservative in patients with advanced age due to the potential for decreased renal function in this population [see *Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.5) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 10 OVERDOSAGE

### Alogliptin

The highest doses of alogliptin administered in clinical trials were single doses of 800 mg to healthy subjects and doses of 400 mg once daily for 14 days to patients with type 2 diabetes (equivalent to 32 times and 16 times the recommended clinical dose, respectively). No dose-limiting adverse events were observed at these doses.

In the event of an overdose, it is reasonable to institute the necessary clinical monitoring and supportive therapy as dictated by the patient's clinical status. Per clinical judgment, it may be reasonable to initiate removal of unabsorbed material from the gastrointestinal tract.

Alogliptin is minimally dialyzable; over a three-hour hemodialysis session, approximately 7% of the drug was removed. Therefore, hemodialysis is unlikely to be beneficial in an overdose situation. It is not known if alogliptin is dialyzable by peritoneal dialysis.

### Metformin Hydrochloride

Overdose of metformin has occurred, including ingestion of amounts greater than 50 grams. Hypoglycemia was reported in approximately 10% of cases, but no causal association with metformin has been established. Lactic acidosis has been reported in approximately 32% of metformin overdose cases [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions. Therefore, hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patients in whom metformin overdosage is suspected.

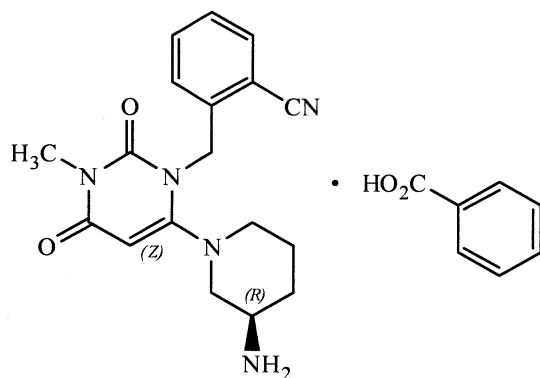
## 11 DESCRIPTION

KAZANO tablets contain two oral antihyperglycemic drugs used in the management of type 2 diabetes: alogliptin and metformin hydrochloride.

### Alogliptin

Alogliptin is a selective, orally bioavailable inhibitor of the enzymatic activity of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Chemically, alogliptin is prepared as a benzoate salt, which is identified as 2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile monobenzoate. It has a molecular formula of  $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$  and a molecular weight of 461.51 daltons; the structural formula is:

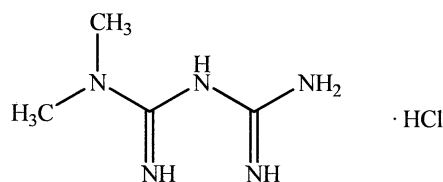




Alogliptin benzoate is a white to off-white crystalline powder, containing one asymmetric carbon in the aminopiperidine moiety. It is soluble in dimethylsulfoxide, sparingly soluble in water and methanol, slightly soluble in ethanol and very slightly soluble in octanol and isopropyl acetate.

### Metformin Hydrochloride

Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) is not chemically or pharmacologically related to any other classes of oral antihyperglycemic agents. Metformin hydrochloride is a white to off-white crystalline compound with a molecular formula of  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  and a molecular weight of 165.63. Metformin hydrochloride is freely soluble in water and is practically insoluble in acetone, ether and chloroform. The pKa of metformin is 12.4. The pH of a 1% aqueous solution of metformin hydrochloride is 6.68. The structural formula is as shown:



KAZANO is available as a tablet for oral administration containing 17 mg alogliptin benzoate equivalent to 12.5 mg alogliptin and:

- 500 mg metformin hydrochloride (12.5 mg/500 mg) or
- 1000 mg metformin hydrochloride (12.5 mg/1000 mg).

KAZANO tablets contain the following inactive ingredients: mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, crospovidone, and magnesium stearate; the tablets are film-coated with hypromellose 2910, talc, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

#### Alogliptin and Metformin Hydrochloride

KAZANO combines two antihyperglycemic agents with complementary and distinct mechanisms of action to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: alogliptin, a selective inhibitor of DPP-4, and metformin HCl, a member of the biguanide class.

### **Alogliptin**

Increased concentrations of the incretin hormones such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) are released into the bloodstream from the small intestine in response to meals. These hormones cause insulin release from the pancreatic beta cells in a glucose-dependent manner but are inactivated by the DPP-4 enzyme within minutes. GLP-1 also lowers glucagon secretion from pancreatic alpha cells, reducing hepatic glucose production. In patients with type 2 diabetes, concentrations of GLP-1 are reduced but the insulin response to GLP-1 is preserved. Alogliptin is a DPP-4 inhibitor that slows the inactivation of the incretin hormones, thereby increasing their bloodstream concentrations and reducing fasting and postprandial glucose concentrations in a glucose-dependent manner in patients with type 2 diabetes mellitus. Alogliptin selectively binds to and inhibits DPP-4 but not DPP-8 or DPP-9 activity *in vitro* at concentrations approximating therapeutic exposures.

### **Metformin Hydrochloride**

Metformin is a biguanide that improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Metformin does not produce hypoglycemia in patients with type 2 diabetes or in healthy subjects except in special circumstances [see *Warnings and Precautions* (5.9)] and does not cause hyperinsulinemia. With metformin therapy, insulin secretion remains unchanged while fasting insulin levels and daylong plasma insulin response may actually decrease.

## **12.2 Pharmacodynamics**

### **Alogliptin**

Single-dose administration of alogliptin to healthy subjects resulted in a peak inhibition of DPP-4 within two to three hours after dosing. The peak inhibition of DPP-4 exceeded 93% across doses of 12.5 mg to 800 mg. Inhibition of DPP-4 remained above 80% at 24 hours for doses greater than or equal to 25 mg. Peak and total exposure over 24 hours to active GLP-1 were three- to four-fold greater with alogliptin (at doses of 25 to 200 mg) than placebo. In a 16-week, double-blind, placebo-controlled study, alogliptin 25 mg demonstrated decreases in postprandial glucagon while increasing postprandial active GLP-1 levels compared to placebo over an eight-hour period following a standardized meal. It is unclear how these findings relate to changes in overall glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. In this study, alogliptin 25 mg demonstrated decreases in two-hour postprandial glucose compared to placebo (-30 mg/dL versus 17 mg/dL, respectively).

Multiple-dose administration of alogliptin to patients with type 2 diabetes also resulted in a peak inhibition of DPP-4 within one to two hours and exceeded 93% across all doses (25 mg, 100 mg and 400 mg) after a single dose and after 14 days of once-daily dosing. At these doses of alogliptin, inhibition of DPP-4 remained above 81% at 24 hours after 14 days of dosing.

## **12.3 Pharmacokinetics**

### **Absorption and Bioavailability**

#### ***Alogliptin and Metformin Hydrochloride***

In bioequivalence studies of KAZANO, the area under the curve (AUC) and maximum concentration ( $C_{\max}$ ) of both the alogliptin and the metformin component following a single dose of the combination tablet were bioequivalent to the alogliptin 12.5 mg concomitantly administered with metformin HCl 500 or 1000 mg tablets under fasted conditions in healthy subjects. Administration of KAZANO with food resulted in no change in total exposure (AUC) of alogliptin and metformin. Mean peak plasma concentrations of alogliptin and metformin were decreased by 13% and 28%, respectively, when administered with food. There was no change in time to peak plasma concentrations ( $T_{\max}$ ) for alogliptin under fed conditions, however, there was a delayed  $T_{\max}$  for metformin of 1.5 hours. These changes are not likely to be clinically significant.

### ***Alogliptin***

The absolute bioavailability of alogliptin is approximately 100%. Administration of alogliptin with a high-fat meal resulted in no change in total and peak exposure to alogliptin. Alogliptin may therefore be administered with or without food.

### ***Metformin Hydrochloride***

The absolute bioavailability of metformin following administration of a 500 mg metformin HCl tablet given under fasting conditions is approximately 50% to 60%. Studies using single oral doses of metformin HCl tablets 500 mg to 1500 mg and 850 mg to 2550 mg indicate that there is a lack of dose proportionality with increasing doses, which is due to decreased absorption rather than an alteration in elimination. Food decreases the extent of and slightly delays the absorption of metformin, as shown by approximately a 40% lower mean peak plasma concentration ( $C_{\max}$ ), a 25% lower area under the plasma concentration versus time curve (AUC), and a 35-minute prolongation of time to peak plasma concentration ( $T_{\max}$ ) following administration of a single 850 mg tablet of metformin HCl with food compared to the same tablet strength administered fasting. The clinical relevance of these decreases is unknown.

### **Distribution**

#### ***Alogliptin***

Following a single, 12.5 mg intravenous dose of alogliptin to healthy subjects, the volume of distribution during the terminal phase was 417 L, indicating that the drug is well distributed into tissues.

Alogliptin is 20% bound to plasma proteins.

#### ***Metformin Hydrochloride***

The apparent volume of distribution (V/F) of metformin following single oral doses of immediate release metformin HCl tablets 850 mg averaged  $654 \pm 358$  L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. At usual clinical doses and dosing schedules of metformin, steady-state plasma concentrations of metformin are reached within 24 to 48 hours and are generally less than 1 mcg/mL. During controlled clinical trials, which served as the basis for approval for metformin, maximum metformin plasma levels did not exceed 5 mcg/mL, even at maximum doses.

**Metabolism****Alogliptin**

Alogliptin does not undergo extensive metabolism and 60% to 71% of the dose is excreted as unchanged drug in the urine.

Two minor metabolites were detected following administration of an oral dose of [ $^{14}\text{C}$ ] alogliptin, *N*-demethylated, M-I (less than 1% of the parent compound), and *N*-acetylated alogliptin, M-II (less than 6% of the parent compound). M-I is an active metabolite and is an inhibitor of DPP-4 similar to the parent molecule; M-II does not display any inhibitory activity toward DPP-4 or other DPP-related enzymes. *In vitro* data indicate that CYP2D6 and CYP3A4 contribute to the limited metabolism of alogliptin.

Alogliptin exists predominantly as the (*R*)-enantiomer (more than 99%) and undergoes little or no chiral conversion *in vivo* to the (*S*)-enantiomer. The (*S*)-enantiomer is not detectable at the 25 mg dose.

**Metformin Hydrochloride**

Intravenous single-dose studies in healthy subjects demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) or biliary excretion.

**Excretion and Elimination****Alogliptin**

The primary route of elimination of [ $^{14}\text{C}$ ] alogliptin-derived radioactivity occurred via renal excretion (76%) with 13% recovered in the feces, achieving a total recovery of 89% of the administered radioactive dose. The renal clearance of alogliptin (9.6 L/hr) indicates some active renal tubular secretion and systemic clearance was 14.0 L/hr.

**Metformin Hydrochloride**

Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

**Special Populations****Renal Impairment****Alogliptin and Metformin Hydrochloride**

Use of KAZANO in patients with renal impairment increases the risk for lactic acidosis. Because KAZANO contains metformin, KAZANO is contraindicated in patients with renal impairment [see *Contraindications* (4) and *Warnings and Precautions* (5.5)].

**Hepatic Impairment**

KAZANO is not recommended in patients with hepatic impairment. KAZANO contains metformin and use of metformin in patients with hepatic impairment has been associated with some cases of lactic acidosis [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

**Alogliptin**

Total exposure to alogliptin was approximately 10% lower and peak exposure was approximately 8% lower in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Grade B) compared to healthy subjects. The magnitude of these reductions is not considered to be clinically meaningful. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Grade C) have not been studied.

**Metformin Hydrochloride**

No pharmacokinetic studies of metformin have been conducted in subjects with hepatic impairment.

**Gender****Alogliptin**

No dose adjustment is necessary based on gender. Gender did not have any clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of alogliptin.

**Metformin Hydrochloride**

Metformin pharmacokinetic parameters did not differ significantly between normal subjects and patients with type 2 diabetes when analyzed according to gender. Similarly, in controlled clinical studies in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect of metformin hydrochloride tablets was comparable in males and females.

**Geriatric**

KAZANO contains metformin, which is contraindicated in patients with renal impairment [see *Warnings and Precautions* (5.5)]. Due to declining renal function in the elderly, measurement of creatinine clearance should be obtained prior to initiation of therapy. Do not use KAZANO if renal function is not within normal range.

**Alogliptin**

No dose adjustment is necessary based on age. Age did not have any clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of alogliptin.

**Metformin Hydrochloride**

Limited data from controlled pharmacokinetic studies of metformin in healthy elderly subjects suggest that total plasma clearance of metformin is decreased, the half-life is prolonged, and  $C_{max}$  is increased, compared to healthy young subjects. From these data it appears that the change in metformin pharmacokinetics with aging is primarily accounted for by a change in renal function.

**Pediatrics**

Studies characterizing the pharmacokinetics of alogliptin in pediatric patients have not been performed.

**Race****Alogliptin**

No dose adjustment of alogliptin is necessary based on race. Race (white, black and Asian) did not have any clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of alogliptin.

**Metformin Hydrochloride**

No studies of metformin pharmacokinetic parameters according to race have been performed. In controlled clinical studies of metformin in patients with type 2 diabetes,

the antihyperglycemic effect was comparable in whites (n=249), blacks (n=51) and Hispanics (n=24).

### **Drug Interactions**

#### **Alogliptin and Metformin Hydrochloride**

Administration of alogliptin 100 mg once daily with metformin HCl 1000 mg twice daily for six days had no meaningful effect on the pharmacokinetics of alogliptin or metformin.

Specific pharmacokinetic drug interaction studies with KAZANO have not been performed, although such studies have been conducted with the individual components of KAZANO (alogliptin and metformin).

### **Alogliptin**

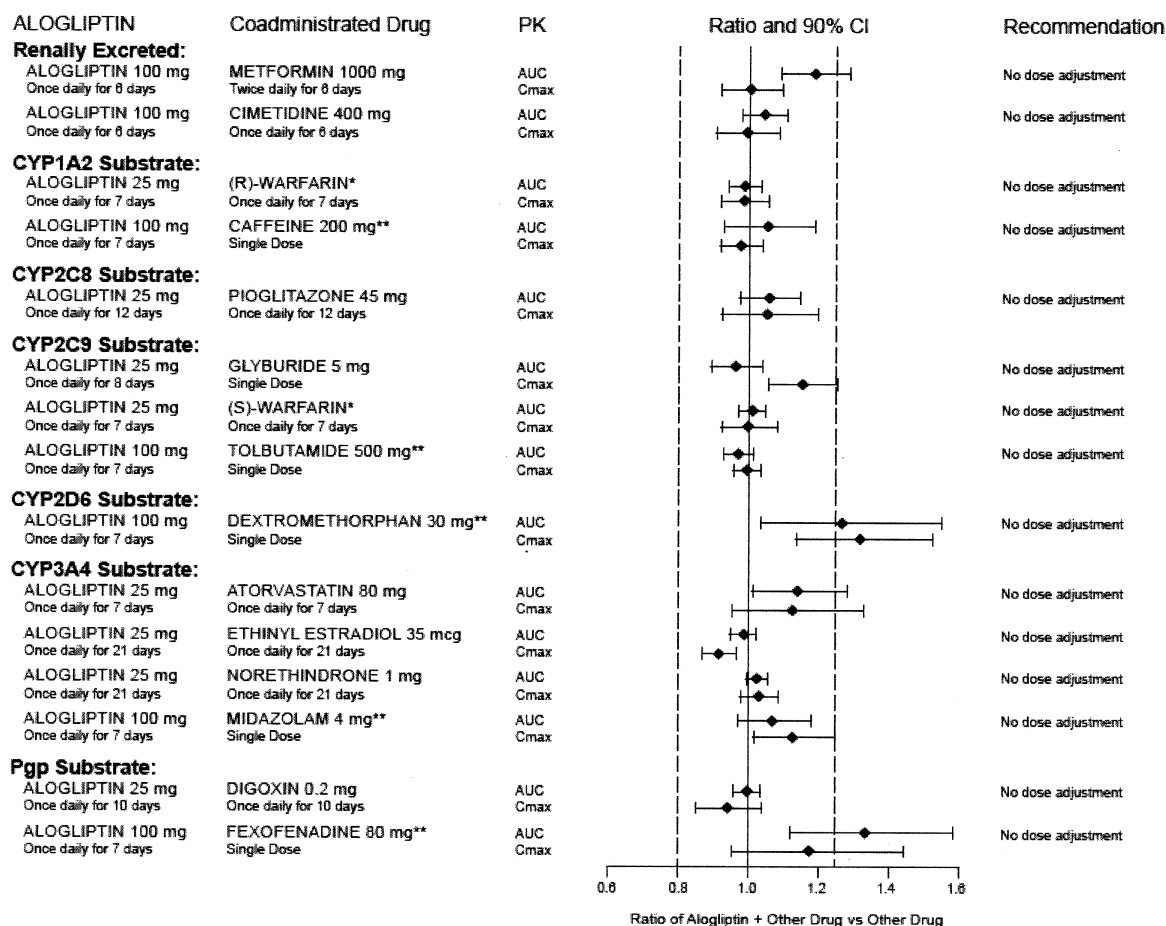
#### ***In Vitro* Assessment of Drug Interactions**

*In vitro* studies indicate that alogliptin is neither an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4, nor an inhibitor of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 and CYP2D6 at clinically relevant concentrations.

#### ***In Vivo* Assessment of Drug Interactions**

##### **Effects of Alogliptin on the Pharmacokinetics of Other Drugs**

In clinical studies, alogliptin did not meaningfully increase the systemic exposure to the following drugs that are metabolized by CYP isozymes or excreted unchanged in urine (*Figure 1*). No dose adjustment of alogliptin is recommended based on results of the described pharmacokinetic studies.

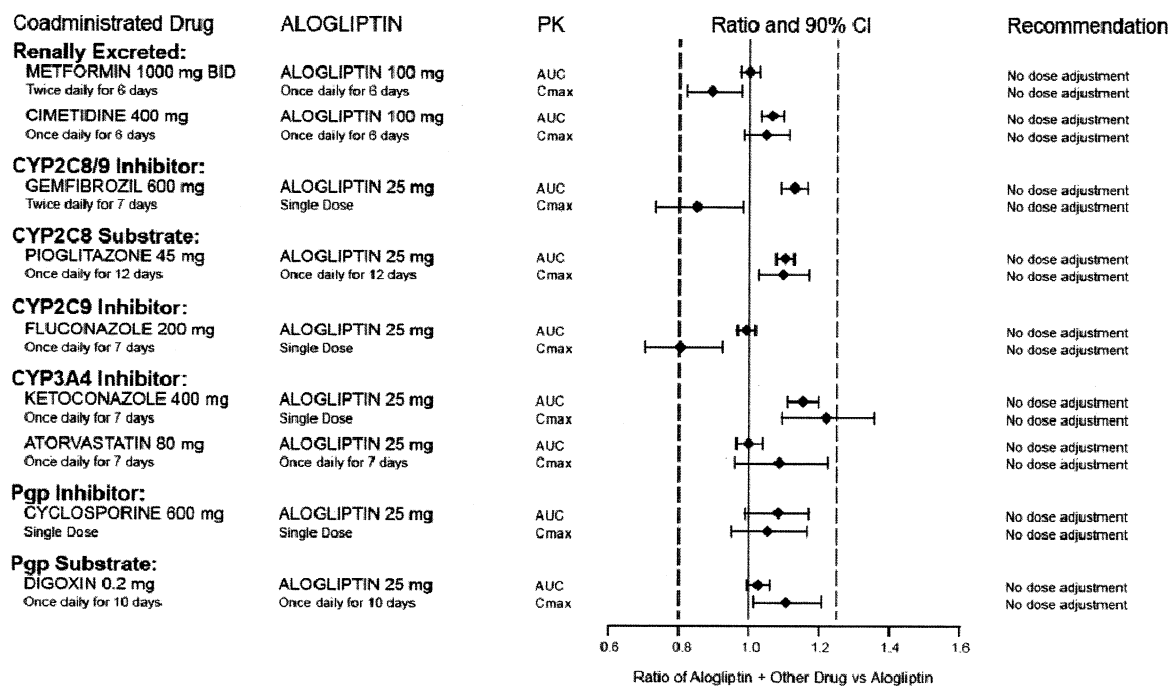
**Figure 1. Effect of Alogliptin on the Pharmacokinetic Exposure to Other Drugs**

\*Warfarin was given once daily at a stable dose in the range of 1 mg to 10 mg. Alogliptin had no significant effect on the prothrombin time (PT) or International Normalized Ratio (INR).

\*\*Caffeine (1A2 substrate), tolbutamide (2C9 substrate), dextromethorphan (2D6 substrate), midazolam (3A4 substrate) and fexofenadine (P-gp substrate) were administered as a cocktail.

### **Effects of Other Drugs on the Pharmacokinetics of Alogliptin**

There are no clinically meaningful changes in the pharmacokinetics of alogliptin when alogliptin is administered concomitantly with the drugs described below (*Figure 2*).

**Figure 2. Effect of Other Drugs on the Pharmacokinetic Exposure of Alogliptin**



## Metformin Hydrochloride

Pharmacokinetic drug interaction studies have been performed on metformin (*Tables 4 and 5*).

**Table 4. Effect of Coadministered Drug on Plasma Metformin Systemic Exposure**

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug*	Dose of Metformin HCl*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect = 1.00	
			AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
No dosing adjustments required for the following:				
Glyburide	5 mg	500 mg <sup>‡</sup>	0.98 <sup>§</sup>	0.99 <sup>§</sup>
Furosemide	40 mg	850 mg	1.09 <sup>§</sup>	1.22 <sup>§</sup>
Nifedipine	10 mg	850 mg	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	0.90	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	1.05 <sup>§</sup>	1.07 <sup>§</sup>
<b>Cationic drugs eliminated by renal tubular secretion may reduce metformin elimination: use with caution [see Warnings and Precautions (5) and Drug Interactions (7)]</b>				
Cimetidine	400 mg	850 mg	1.40	1.61
<b>Carbonic anhydrase inhibitors may cause metabolic acidosis: use with caution [see Warnings and Precautions (5) and Drug Interactions (7)]</b>				
Topiramate	100 mg <sup>¶</sup>	500 mg <sup>¶</sup>	1.25 <sup>¶</sup>	1.17

\*All metformin and coadministered drugs were given as single doses

<sup>†</sup>AUC = AUC<sub>0-∞</sub>

<sup>‡</sup>metformin hydrochloride extended-release tablets 500 mg

<sup>§</sup>Ratio of arithmetic means

<sup>¶</sup>At steady-state with topiramate 100 mg every 12 hours and metformin 500 mg every 12 hours; AUC = AUC<sub>0-12h</sub>

**Table 5. Effect of Metformin on Coadministered Drug Systemic Exposure**

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug*	Dose of Metformin HCl*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect = 1.00	
			AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
No dosing adjustments required for the following:				
Glyburide	5 mg	500 mg <sup>‡</sup>	0.78 <sup>§</sup>	0.63 <sup>§</sup>
Furosemide	40 mg	850 mg	0.87 <sup>§</sup>	0.69 <sup>§</sup>
Nifedipine	10 mg	850 mg	1.10 <sup>‡</sup>	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	1.01 <sup>‡</sup>	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	0.97 <sup>¶</sup>	1.01 <sup>¶</sup>
Cimetidine	400 mg	850 mg	0.95 <sup>‡</sup>	1.01
*All metformin and coadministered drugs were given as single doses				
<sup>†</sup> AUC = AUC <sub>0-∞</sub>				
<sup>‡</sup> AUC <sub>0-24 hr</sub> reported				
<sup>§</sup> Ratio of arithmetic means, p-value of difference <0.05				
<sup>¶</sup> Ratio of arithmetic means				

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

##### Alogliptin and Metformin Hydrochloride

No carcinogenicity, mutagenicity or impairment of fertility studies have been conducted with KAZANO. The following data are based on findings in studies performed with alogliptin or metformin individually.

##### Alogliptin

Rats were administered oral doses of 75, 400 and 800 mg/kg alogliptin for two years. No drug-related tumors were observed up to 75 mg/kg or approximately 32 times the maximum recommended clinical dose of 25 mg, based on AUC exposure. At higher doses (approximately 308 times the maximum recommended clinical dose of 25 mg), a combination of thyroid C-cell adenomas and carcinomas increased in male but not female rats. No drug-related tumors were observed in mice after administration of 50, 150 or 300 mg/kg alogliptin for two years, or up to approximately 51 times the maximum recommended clinical dose of 25 mg, based on AUC exposure.

Alogliptin was not mutagenic or clastogenic, with and without metabolic activation, in the Ames test with *S. typhimurium* and *E. coli* or the cytogenetic assay in mouse lymphoma cells. Alogliptin was negative in the *in vivo* mouse micronucleus study.

In a fertility study in rats, alogliptin had no adverse effects on early embryonic development, mating or fertility, at doses up to 500 mg/kg, or approximately 172 times the clinical dose based on plasma drug exposure (AUC).

##### Metformin Hydrochloride

Long-term carcinogenicity studies have been performed in rats (dosing duration of 104 weeks) and mice (dosing duration of 91 weeks) at doses up to and including 900 mg/kg and 1500 mg/kg, respectively. These doses are both approximately four times the maximum recommended human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons. No evidence of carcinogenicity with metformin was found in either male or female mice. Similarly, there was no tumorigenic potential observed with metformin in male rats. There was an increased incidence of benign stromal uterine polyps in female rats treated with 900 mg/kg.

There was no evidence of a mutagenic potential of metformin in the following *in vitro* tests: Ames test (*S. typhimurium*), gene mutation test (mouse lymphoma cells) or chromosomal aberrations test (human lymphocytes). Results in the *in vivo* mouse micronucleus test were also negative.

Fertility of male or female rats was unaffected by metformin when administered at doses as high as 600 mg/kg, which is approximately three times the maximum recommended human daily dose based on body surface area comparisons.

## 14 CLINICAL STUDIES

The coadministration of alogliptin and metformin has been studied in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on either diet and exercise alone, on metformin alone or metformin in combination with a thiazolidinedione.

There have been no clinical efficacy studies conducted with KAZANO; however, bioequivalence of KAZANO with coadministered alogliptin and metformin tablets was demonstrated, and efficacy of the combination of alogliptin and metformin has been demonstrated in three Phase 3 efficacy studies.

A total of 2095 patients with type 2 diabetes were randomized in three double-blind, placebo- or active-controlled clinical safety and efficacy studies conducted to evaluate the effects of KAZANO on glycemic control. The racial distribution of patients exposed to study medication was 69.2% white, 16.3% Asian, 6.5% black and 8.0% other racial groups. The ethnic distribution was 24.3% Hispanic. Patients had an overall mean age of approximately 54.4 years (range 22 to 80 years). In patients with type 2 diabetes, treatment with KAZANO produced clinically meaningful and statistically significant improvements in A1C versus comparator. As is typical for trials of agents to treat type 2 diabetes, the mean reduction in A1C with KAZANO appears to be related to the degree of A1C elevation at baseline.

### **Alogliptin and Metformin Coadministration in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Diet and Exercise**

In a 26-week, double-blind, placebo-controlled study, a total of 784 patients inadequately controlled on diet and exercise alone (mean baseline A1C = 8.4%) were randomized to one of seven treatment groups: placebo; metformin HCl 500 mg or metformin HCl 1000 mg twice daily, alogliptin 12.5 mg twice daily, or alogliptin 25 mg daily; alogliptin 12.5 mg in combination with metformin HCl 500 mg or metformin HCl 1000 mg twice daily. Both coadministration treatment arms (alogliptin 12.5 mg +

metformin HCl 500 mg and alogliptin 12.5 mg + metformin HCl 1000 mg) resulted in significant improvements in A1C (*Figure 3*) and FPG when compared with their respective individual alogliptin and metformin component regimens (*Table 6*).

Coadministration treatment arms demonstrated improvements in two-hour postprandial glucose (PPG) compared to alogliptin alone or metformin alone (*Table 6*). A total of 12% of patients receiving alogliptin 12.5 mg + metformin HCl 500 mg, 3% of patients receiving alogliptin 12.5 mg + metformin HCl 1000 mg, 17% of patients receiving alogliptin 12.5 mg, 23% of patients receiving metformin HCl 500 mg, 11% of patients receiving metformin HCl 1000 mg and 39% of patients receiving placebo required glycemic rescue.

Improvements in A1C were not affected by gender, age, race or baseline BMI. The mean decrease in body weight was similar between metformin alone and alogliptin when coadministered with metformin. Lipid effects were neutral.

**Table 6. Glycemic Parameters at Week 26 for Alogliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients with Type 2 Diabetes**

	Placebo	Alogliptin 12.5 mg twice daily	Metformin HCl 500 mg twice daily	Metformin HCl 1000 mg twice daily	Alogliptin 12.5 mg + Metformin HCl 500 mg twice daily	Alogliptin 12.5 mg + Metformin HCl 1000 mg twice daily
<b>A1C (%)*</b>	<b>N=102</b>	<b>N=104</b>	<b>N=103</b>	<b>N=108</b>	<b>N=102</b>	<b>N=111</b>
Baseline (mean)	8.5	8.4	8.5	8.4	8.5	8.4
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	0.1	-0.6	-0.7	-1.1	-1.2	-1.6
Difference from metformin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-	-	-	-	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.3)	-0.4 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.2)
Difference from alogliptin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-	-	-	-	-0.7 <sup>‡</sup> (-1.0, -0.4)	-1.0 <sup>‡</sup> (-1.3, -0.7)
% of Patients (n/N) achieving A1C <7% <sup>§</sup>	4% (4/102)	20% (21/104)	27% (28/103)	34% (37/108)	47% <sup>‡</sup> (48/102)	59% <sup>‡</sup> (66/111)
<b>FPG (mg/dL)*</b>	<b>N=105</b>	<b>N=106</b>	<b>N=106</b>	<b>N=110</b>	<b>N=106</b>	<b>N=112</b>
Baseline (mean)	187	177	180	181	176	185
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	12	-10	-12	-32	-32	-46
Difference from metformin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-	-	-	-	-20 <sup>‡</sup> (-33, -8)	-14 <sup>‡</sup> (-26, -2)
Difference from alogliptin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-	-	-	-	-22 <sup>‡</sup> (-35, -10)	-36 <sup>‡</sup> (-49, -24)
<b>2-Hour PPG (mg/dL)<sup>¶</sup></b>	<b>N=26</b>	<b>N=34</b>	<b>N=28</b>	<b>N=37</b>	<b>N=31</b>	<b>N=37</b>
Baseline (mean)	263	272	247	266	261	268
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	-21	-43	-49	-54	-68	-86 <sup>‡</sup>
Difference from metformin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-	-	-	-	-19 (-49, 11)	-32 <sup>‡</sup> (-58, -5)
Difference from alogliptin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-	-	-	-	-25 (-53, 3)	-43 <sup>‡</sup> (-70, -16)

\*Intent-to-treat population using last observation on study prior to discontinuation of double-blind study medication or sulfonylurea rescue therapy for patients needing rescue

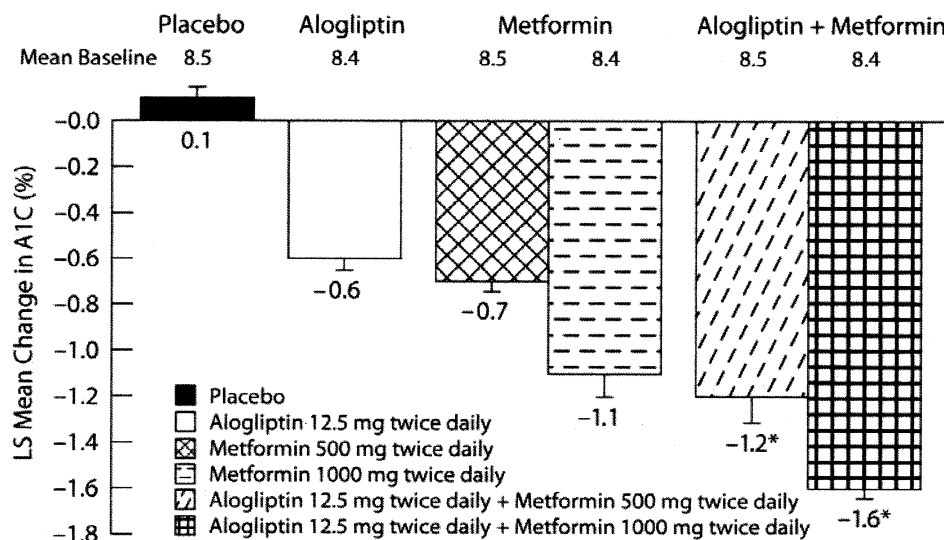
<sup>†</sup>Least squares means adjusted for treatment, geographic region and baseline value

<sup>‡</sup>p<0.05 when compared to metformin and alogliptin alone

<sup>§</sup>Compared using logistic regression

<sup>¶</sup>Intent-to-treat population using data available at Week 26

**Figure 3. Change from Baseline A1C at Week 26 with Alogliptin and Metformin Alone and Alogliptin in Combination with Metformin**



Intent-to-treat population using last observation on study prior to discontinuation of double-blind study medication or sulfonylurea rescue therapy for patients needing rescue.

\*P<0.001 when compared to metformin and alogliptin alone.

### **Alogliptin and Metformin Coadministration in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin Alone**

In a 26-week, double-blind, placebo-controlled study, a total of 527 patients already on metformin (mean baseline A1C = 8%) were randomized to receive alogliptin 12.5 mg, alogliptin 25 mg, or placebo once daily. Patients were maintained on a stable dose of metformin HCl (median daily dose = 1700 mg) during the treatment period. Alogliptin 25 mg in combination with metformin resulted in statistically significant improvements from baseline in A1C and FPG at Week 26, when compared to placebo (*Table 7*). A total of 8% of patients receiving alogliptin 25 mg and 24% of patients receiving placebo required glycemic rescue. Improvements in A1C were not affected by gender, age, race, baseline BMI or baseline metformin dose.

The mean decrease in body weight was similar between alogliptin 25 mg and placebo when given in combination with metformin. Lipid effects were also neutral.

**Table 7. Glycemic Parameters at Week 26 in a Placebo-Controlled Study of Alogliptin as Add-on Therapy to Metformin\***

	<b>Alogliptin 25 mg + Metformin</b>	<b>Placebo + Metformin</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N=203</b>	<b>N=103</b>
Baseline (mean)	7.9	8.0
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	-0.6	-0.1
Difference from placebo (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-0.5 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.3)	-
% of patients (n/N) achieving A1C ≤7% <sup>‡</sup>	44% (92/207) <sup>‡</sup>	18% (19/104)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N=204</b>	<b>N=104</b>
Baseline (mean)	172	180
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	-17	0
Difference from placebo (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-17 <sup>‡</sup> (-26, -9)	-

\*Intent-to-treat population using last observation on study.

<sup>†</sup>Least squares means adjusted for treatment, baseline value, geographic region and baseline metformin dose.

<sup>‡</sup>p<0.001 compared to placebo.

### **Alogliptin Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on the Combination of Metformin and Pioglitazone**

In a 52-week, active-comparator study, a total of 803 patients inadequately controlled (mean baseline A1C = 8.2%) on a current regimen of pioglitazone 30 mg and metformin were randomized to either receive the addition of once-daily alogliptin 25 mg or the titration of pioglitazone 30 mg to 45 mg following a four-week single-blind, placebo run-in period. Patients were maintained on a stable dose of metformin HCl (median daily dose = 1700 mg). Patients who failed to meet prespecified hyperglycemic goals during the 52-week treatment period received glycemic rescue therapy.

In combination with pioglitazone and metformin, alogliptin 25 mg was shown to be statistically superior in lowering A1C and FPG compared with the titration of pioglitazone from 30 to 45 mg at Week 26 and at Week 52 (*Table 8*). A total of 11% of patients in the alogliptin 25 mg in combination with pioglitazone 30 mg and metformin treatment group and 22% of patients in the up titration of pioglitazone in combination with metformin treatment group required glycemic rescue. Improvements in A1C were not affected by gender, age, race or baseline BMI.

The mean increase in body weight was similar in both treatment arms. Lipid effects were neutral.

<b>Table 8. Glycemic Parameters at Week 52 in an Active-Controlled Study of Alogliptin as Add-On Combination Therapy to Metformin and Pioglitazone*</b>		
	<b>Alogliptin 25 mg + Pioglitazone 30 mg + Metformin</b>	<b>Pioglitazone 45 mg + Metformin</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=394</b>
Baseline (mean)	8.2	8.1
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	-0.7	-0.3
Difference from pioglitazone 45 mg + metformin* (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-0.4 <sup>‡</sup> (-0.5, -0.3)	-
% of Patients (n/N) achieving A1C ≤7%	33% (134/404) <sup>§</sup>	21% (85/399)
<b>FPG (mg/dL)<sup>‡</sup></b>	<b>N=399</b>	<b>N=396</b>
Baseline (mean)	162	162
Change from baseline (adjusted mean <sup>†</sup> )	-15	-4
Difference from pioglitazone 45 mg + metformin (adjusted mean <sup>†</sup> with 95% confidence interval)	-11 <sup>§</sup> (-16, -6)	-

\*Intent-to-treat population using last observation on study

<sup>†</sup> Least squares means adjusted for treatment, baseline value, geographic region and baseline metformin dose

<sup>‡</sup> Non-inferior and statistically superior to metformin plus pioglitazone at the 0.025 one-sided significance level

<sup>§</sup> p<0.001 compared to pioglitazone 45 mg + metformin

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KAZANO tablets are available in the following strengths and packages:

12.5 mg/500 mg tablet: pale yellow, oblong, film-coated tablets with "12.5/500" debossed on one side and "322M" debossed on the other side, available in:

NDC 64764-335-60	Bottles of 60 tablets
NDC 64764-335-80	Bottles of 180 tablets
NDC 64764-335-77	Bottles of 500 tablets

12.5 mg/1000 mg tablet: pale yellow, oblong, film-coated tablets with "12.5/1000" debossed on one side and "322M" debossed on the other side, available in:

NDC 64764-337-60	Bottles of 60 tablets
NDC 64764-337-80	Bottles of 180 tablets



**Storage**

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Keep container tightly closed.

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

See FDA-Approved Patient Labeling (Medication Guide).

**17.1 Instructions**

- Inform patients of the potential risks and benefits of KAZANO.
- The risks of lactic acidosis, its symptoms, and conditions that predispose to its development, as noted in *Warnings and Precautions (5.1)*, should be explained to patients. Patients should be advised to discontinue KAZANO immediately and to promptly notify their health practitioner if unexplained hyperventilation, myalgias, malaise, unusual somnolence or other nonspecific symptoms occur. Once a patient is stabilized on any dose level of KAZANO, gastrointestinal symptoms, which are common during initiation of metformin therapy, are unlikely to recur. Later occurrence of gastrointestinal symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.
- Patients should be informed that acute pancreatitis has been reported during use of alogliptin. Patients should be informed that persistent, severe abdominal pain, sometimes radiating to the back, which may or may not be accompanied by vomiting, is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Patients should be instructed to promptly discontinue KAZANO and contact their physician if persistent severe abdominal pain occurs.
- Patients should be informed that allergic reactions have been reported during use of alogliptin and metformin. If symptoms of allergic reactions (including skin rash, hives and swelling of the face, lips, tongue and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing) occur, patients should be instructed to discontinue KAZANO and seek medical advice promptly.
- Patients should be informed that postmarketing reports of liver injury, sometimes fatal, have been reported during use of alogliptin. If signs or symptoms of liver injury occur, patients should be instructed to discontinue KAZANO and seek medical advice promptly.
- Patients should be informed about the importance of regular testing of renal function and hematological parameters when receiving treatment with KAZANO.
- Patients should be counseled against excessive alcohol intake, either acute or chronic, while receiving KAZANO.
- Inform patients that hypoglycemia can occur, particularly when an insulin secretagogue or insulin is used in combination with KAZANO. Explain the risks, symptoms and appropriate management of hypoglycemia.

- Instruct patients to take KAZANO only as prescribed twice daily. KAZANO should be taken with food. If a dose is missed, advise patients not to double their next dose.
- Patients should be informed that the tablets must never be split.

Instruct patients to read the Medication Guide before starting KAZANO therapy and to reread each time the prescription is refilled. Instruct patients to inform their healthcare provider if an unusual symptom develops or if a symptom persists or worsens.

Revised: June 2013  
ALM143P R3

**MEDICATION GUIDE**  
**KAZANO (Kah-ZAHN-oh)**  
**(alogliptin and metformin HCl)**  
**tablets**

Read this Medication Guide carefully before you start taking KAZANO and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or treatment. If you have any questions about KAZANO, ask your doctor or pharmacist.

**What is the most important information I should know about KAZANO?**

**KAZANO can cause serious side effects, including:**

- 1. Lactic Acidosis.** Metformin, one of the medicines in KAZANO, can cause a rare but serious condition called lactic acidosis (a buildup of an acid in the blood) that can cause death. Lactic acidosis is a medical emergency and must be treated in the hospital.

**Stop taking KAZANO and call your doctor right away if you get any of the following symptoms of lactic acidosis:**

- feel very weak or tired
- have unusual (not normal) muscle pain
- have trouble breathing
- have unusual sleepiness or sleep longer than usual
- have unexplained stomach or intestinal problems with nausea and vomiting, or diarrhea
- feel cold, especially in your arms and legs
- feel dizzy or lightheaded
- have a slow or irregular heartbeat

**You have a higher chance for getting lactic acidosis with KAZANO if you:**

- have kidney problems. People whose kidneys are not working properly should not take KAZANO
  - have liver problems
  - have congestive heart failure that requires treatment with medicines
  - drink a lot of alcohol (very often or short-term “binge” drinking)
  - get dehydrated (lose a large amount of body fluids). This can happen if you are sick with a fever, vomiting or diarrhea. Dehydration can also happen when you sweat a lot with activity or exercise and do not drink enough fluids
  - have certain x-ray tests with injectable dyes or contrast agents
  - have surgery
  - have a heart attack, severe infection or stroke
- 2. Inflammation of the pancreas (pancreatitis).** Alogliptin, one of the medicines in KAZANO, may cause pancreatitis, which may be severe.

Certain medical conditions make you more likely to get pancreatitis.

**Before you start taking KAZANO:**

Tell your doctor if you have ever had:

- pancreatitis
- stones in your gallbladder (gallstones)
- a history of alcoholism
- kidney problems
- liver problems

Stop taking KAZANO and call your doctor right away if you have pain in your stomach area (abdomen) that is severe and will not go away. The pain may be felt going from your abdomen through to your back. The pain may happen with or without vomiting. These may be symptoms of pancreatitis.

### **What is KAZANO?**

- KAZANO contains 2 prescription diabetes medicines, alogliptin (NESINA) and metformin hydrochloride.
- KAZANO is a prescription medicine used with diet and exercise to improve blood sugar (glucose) control in adults with type 2 diabetes.
- KAZANO is not for people with type 1 diabetes.
- KAZANO is not for people with diabetic ketoacidosis (increased ketones in blood or urine).

It is not known if KAZANO is safe and effective in children under the age of 18.

### **Who should not take KAZANO?**

**Do not take KAZANO if you:**

- have kidney problems
- have a condition called metabolic acidosis or have had diabetic ketoacidosis (increased ketones in your blood or urine)
- are going to get an injection of dye or contrast agents for an x-ray procedure, KAZANO will need to be stopped for a short time. Talk to your doctor about when you should stop KAZANO and when you should start KAZANO again
- are allergic to alogliptin (NESINA) or metformin or any of the ingredients in KAZANO or have had a serious allergic (hypersensitivity) reaction to alogliptin or metformin. See the end of this Medication Guide for a complete list of the ingredients in KAZANO

Symptoms of a serious allergic reaction to KAZANO may include:

- swelling of your face, lips, throat and other areas on your skin
- difficulty with swallowing or breathing
- raised, red areas on your skin (hives)
- skin rash, itching, flaking or peeling

If you have any of these symptoms, stop taking KAZANO and contact your doctor right away or go to the nearest hospital emergency room.

### **What should I tell my doctor before and during treatment with KAZANO?**

Before you take KAZANO, tell your doctor if you:

- have or have had inflammation of your pancreas (pancreatitis)
- have kidney or liver problems
- have heart problems, including congestive heart failure
- are older than 80 years, you should not take KAZANO unless your kidneys have been checked and they are normal
- drink alcohol very often or drink a lot of alcohol in short-term “binge” drinking
- have other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if KAZANO will harm your unborn baby. Talk with your doctor about the best way to control your blood sugar while you are pregnant or if you plan to become pregnant
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known whether KAZANO passes into your breast milk. Talk with your doctor about the best way to feed your baby if you are taking KAZANO

**Tell your doctor about all the medicines you take**, including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements. Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your doctor and pharmacist before you start any new medicine.

KAZANO may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how KAZANO works. Contact your doctor before you start or stop other types of medicines.

#### **How should I take KAZANO?**

- Take KAZANO exactly as your doctor tells you to take it.
- Take KAZANO 2 times each day.
- Take KAZANO with food to lower your chances of having an upset stomach.
- Do not break or cut KAZANO tablets before swallowing.
- Your doctor may need to change your dose of KAZANO to control your blood glucose. Do not change your dose unless told to do so by your doctor.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If you do not remember until it is time for your next dose, skip the missed dose, and take the next dose at your regular schedule. Do not take 2 doses of KAZANO at the same time.
- If you take too much KAZANO, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.
- If your body is under stress, such as from fever, infection, accident or surgery, the dose of your diabetes medicines may need to be changed. Call your doctor right away.
- Stay on your diet and exercise programs and check your blood sugar as your doctor tells you to.
- Your doctor may do certain blood tests before you start KAZANO and during treatment as needed. Your doctor may ask you to stop taking KAZANO based on the results of your blood tests due to how well your kidneys are working.
- Your doctor will check your diabetes with regular blood tests, including your blood sugar levels and your hemoglobin A1C.

## What are the possible side effects of KAZANO?

**KAZANO can cause serious side effects, including:**

- See “What is the most important information I should know about KAZANO?”

- **Allergic (hypersensitivity) reactions**, such as:

- swelling of your face, lips, throat and other areas on your skin
- difficulty swallowing or breathing
- raised, red areas on your skin (hives)
- skin rash, itching, flaking or peeling

If you have these symptoms, stop taking KAZANO and contact your doctor right away.

- **Liver problems.** Call your doctor right away if you have symptoms, such as:

- nausea or vomiting
- stomach pain
- unusual or unexplained tiredness
- loss of appetite
- dark urine
- yellowing of your skin or the whites of your eyes

- **Low blood sugar (hypoglycemia).** If you take KAZANO with another medicine that can cause low blood sugar, such as a sulfonylurea or insulin, your risk of getting low blood sugar is higher. The dose of your sulfonylurea medicine or insulin may need to be lowered while you take KAZANO. If you have symptoms of low blood sugar, you should check your blood sugar and treat if low, and then call your doctor. Signs and symptoms of low blood sugar may include:

- |                              |                  |
|------------------------------|------------------|
| • shaking or feeling jittery | • headache       |
| • sweating                   | • change in mood |
| • fast heartbeat             | • confusion      |
| • change in vision           | • dizziness      |
| • hunger                     |                  |

The most common side effects of KAZANO include:

- cold-like symptoms (upper respiratory tract infection)
- stuffy or runny nose and sore throat
- diarrhea
- increase in blood pressure
- headache
- back pain
- urinary tract infection

Taking KAZANO with food can help lessen the common stomach side effects of metformin that usually happen at the beginning of treatment. If you have unexplained stomach problems, tell your doctor. Stomach problems that start later, during treatment, may be a sign of something more serious.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of KAZANO. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

### **How should I store KAZANO?**

- Store KAZANO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep the container of KAZANO tightly closed.

**Keep KAZANO and all medicines out of the reach of children.**

### **General information about the safe and effective use of KAZANO**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Medication Guide. Do not take KAZANO for a condition for which it was not prescribed. Do not give KAZANO to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about KAZANO. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about KAZANO that is written for health professionals.

For more information go to [www.kazano.com](http://www.kazano.com) or call 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

### **What are the ingredients in KAZANO?**

**Active ingredients:** alogliptin and metformin hydrochloride

**Inactive ingredients:** mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, crospovidone and magnesium stearate; the tablets are film-coated with hypromellose 2910, talc, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by:

**Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**  
Deerfield, IL 60015

Revised: June 2013

KAZANO and NESINA are trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited registered with the U.S. Patent and Trademark Office and are used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

©2013 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

ALM143P R3

## 添付文書概要 (Highlights of Prescribing Information)

本概要は、KAZANO を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を含んでいるものではない。KAZANO の添付文書全文を参照のこと。

**KAZANO (アログリプチンとメトホルミン塩酸塩) 錠、経口投与用**

米国での初承認：2013 年

### 警告：乳酸アシドーシス

枠組み警告の全内容については、添付文書全文を参照のこと。

- メトホルミン蓄積により乳酸アシドーシスが発現することがある。敗血症、脱水、過度のアルコール摂取、肝障害、腎機能障害、急性うっ血性心不全といった状態があると、そのリスクが高まる。(5.1)
- 症状には、倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠増悪、非特異性の腹部苦悶などがある。臨床検査値の異常には、pH 低値、アニオンギャップ増加、血中乳酸濃度上昇などがある。(5.1)
- アシドーシスが疑われる場合は、本剤を中止し、速やかに入院の処置をとること。(5.1)

### 効能・効果および使用法

本剤はジペプチジルペプチターゼ 4 (DPP-4) 阻害剤とビグアナイドの配合剤であり、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。(1.1)

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。(1.2)

### 用法・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。(2.1)
- 本剤は 1 日 2 回、食物とともに服用すること。(2.1)
- 推奨される 1 日最高用量である、アログリプチン 25 mg とメトホルミン塩酸塩 2000 mg 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。(2.1)

### 剤形と含量

錠剤：アログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 500 mg、アログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 1000 mg。(3)

### 禁忌

- 腎機能障害。(4、5.5)
- 代謝性アシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）。(4、5.1)
- 本剤の成分であるアログリプチンまたはメトホルミンに対する重篤な過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、重度の皮膚系副作用など）の既往。(4)

### 警告と使用上の注意

- 乳酸アシドーシス：過度のアルコール摂取に注意すること。本剤は肝障害を有する場合には推奨されず、腎機能障害を有する場合には禁忌である。本剤開始前および開始後は少なくとも年 1 回は、腎機能が正常であることを確認すること。(5.1)
- 急性膵炎：急性膵炎の市販後報告がある。膵炎が疑われる場合、直ちに本剤を中止するこ



と。(5.2)

- 過敏症：アログリプチンを投与された患者において、重篤な過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、重度の皮膚系副作用など）の市販後報告がある。その場合、直ちに本剤を中止し、他の潜在的な原因を評価し、適切なモニタリングと治療を実施し、糖尿病のための他の治療を開始すること。(5.3)
- 肝臓への影響：肝不全（時に死に至る）の市販後報告がある。因果関係は否定できない。肝損傷が認められた場合、その消失または安定化のため直ちに本剤を中断し、可能性の高い原因について患者を評価し、可能であれば原因に対する治療を実施すること。肝損傷が確認され、他の病因が発見できない場合には、本剤の再投与はしないこと。(5.4)
- ヨード系造影剤の血管内投与を伴う放射線検査、または食物および水分の摂取制限を必要とする外科処置を受ける患者においては、本剤を一時中止すること。(5.5)
- ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏：メトホルミンはビタミン B<sub>12</sub> 濃度を低下させることがある。血液学的パラメータのモニタリングを年 1 回実施すること。(5.8)
- 低血糖症：インスリン分泌促進剤（例：スルホニルウレア剤）またはインスリン製剤を使用している場合、低血糖症のリスクを軽減するためインスリン分泌促進剤またはインスリン製剤の減量が必要となることがある。(5.9)
- 大血管障害：本剤または他の糖尿病治療薬により大血管症リスクが軽減するという明確なエビデンスを確立した臨床試験はない。(5.10)

## 副作用

アログリプチンとメトホルミンを併用投与された患者の 4% 以上で報告されている、しばしば起こる副作用は以下の通り：上気道感染、鼻咽頭炎、下痢、高血圧、頭痛、背部痛、尿路感染。(6.1)

副作用を疑う場合の報告については、Takeda Pharmaceuticals 1-877-TAKEDA-7 または FDA 1-800-FDA-1088 または [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

## 相互作用

腎尿細管分泌によって消失するカチオン性薬剤：注意して使用すること。(7.2)

## 特定の集団における使用

- 妊娠カテゴリーB：妊婦での適切な対照試験はない。(8.1)
- 小児：18 歳未満の患者での本剤の安全性および有効性は確立されていない。(8.4)
- 高齢者への使用：腎機能の低下は加齢と関連があるため、本剤を高齢の患者に処方する場合は注意する。(8.5)

患者カウンセリング情報および患者用ガイド (Medication Guide) については 17 を参照のこと。

2013 年 6 月改訂

**添付文書全文：目次\*****警告：乳酸アシドーシス**

- 1 効能・効果および使用法**
  - 1.1 単剤療法および併用療法
  - 1.2 使用制限
- 2 用法・用量**
  - 2.1 すべての患者への推奨
- 3 剤形と含量**
- 4 禁忌**
- 5 警告と使用上の注意**
  - 5.1 乳酸アシドーシス
  - 5.2 膵炎
  - 5.3 過敏症反応
  - 5.4 肝臓への影響
  - 5.5 腎機能のモニタリング
  - 5.6 低酸素状態
  - 5.7 アルコール摂取
  - 5.8 ビタミン B<sub>12</sub> 濃度
  - 5.9 低血糖を引き起こすことが知られている薬剤との併用
  - 5.10 大血管に関する転帰
- 6 副作用**
  - 6.1 臨床試験での使用経験
  - 6.2 臨床検査値の異常
  - 6.3 市販後での使用経験
- 7 相互作用**
  - 7.1 炭酸脱水素酵素阻害剤
  - 7.2 カチオン性薬剤
  - 7.3 メトホルミンと多剤の併用
- 8 特殊な集団における使用**
  - 8.1 妊婦
  - 8.3 授乳婦
  - 8.4 小児への使用
  - 8.5 高齢者への使用
- 10 過量投与**
- 11 組成・性状**
- 12 薬効薬理**
  - 12.1 作用機序
  - 12.2 薬力学
  - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性**
  - 13.1 がん原性、突然変異誘発、受胎能障害
- 14 臨床成績**
- 16 供給方法/保管と取扱い**
- 17 患者カウンセリング情報**
  - 17.1 指導事項

\*添付文書全文で省略されているセクションまたはサブセクションは記載していない。

## 添付文書全文

**警告：乳酸アシドーシス**

- 乳酸アシドーシスはまれではあるが、メトホルミン蓄積により発現する重篤な合併症である。敗血症、脱水、過度のアルコール摂取、肝障害、腎機能障害、急性うっ血性心不全といった状態があると、そのリスクが高まる **【警告と使用上の注意 (5.1) 参照】**。
- 発症はしばしば倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠増悪、非特異性の腹部苦悶などの非特異的な症状のみを併発する、わずかな症状である。臨床検査値の異常には、pH 低値、アニオンギャップ増加、血中乳酸濃度上昇などがある **【警告と使用上の注意 (5.1) 参照】**。
- アシドーシスが疑われる場合は、KAZANO（アログリプチンとメトホルミン塩酸塩）を中止し、速やかに入院の処置をとる **【警告と使用上の注意 (5.1) 参照】**。

**1 効能・効果および使用法****1.1 単剤療法および併用療法**

本剤は、アログリプチンとメトホルミンによる治療が適切である複数の臨床状態での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 **【臨床成績 (14) 参照】**。

**1.2 使用制限**

本剤は1型糖尿病を有する患者、または糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用しない。本剤はこれらの症状には有効でない。

**2 用法・用量****2.1 すべての患者への推奨**

- 医療提供者は、開始用量を患者の現在のレジメンに基づき個別に考慮する。
- 本剤は1日2回食物とともに服用し、メトホルミンによる胃腸系の副作用を軽減するため用量は漸増する。本錠剤は嚥下前に割ってはならない。
- 推奨される1日最高用量であるアログリプチン25 mgとメトホルミン塩酸塩2000 mg以下の範囲で、有効性や忍容性に基づき投与量を調節してもよい。
- 以下の用量が市販されている。  
アログリプチン12.5 mgとメトホルミン塩酸塩500 mg  
アログリプチン12.5 mgとメトホルミン塩酸塩1000 mg

**3 剤形と含量**

- 12.5 mg/500 mg 錠剤は、微黄色で楕円形のフィルムコーティング錠。片面に“12.5/500”、その裏面に“322M”と刻印あり。
- 12.5 mg/1000 mg 錠剤は、微黄色で楕円形のフィルムコーティング錠。片面に“12.5/1000”、その裏面に“322M”と刻印あり。

**4 禁忌**

本剤は以下の状態を有する患者には禁忌である。

- 腎機能障害（例：血清クレアチニン濃度が、男性で 1.5 mg/dL 以上、女性で 1.4 mg/dL 以上、またはクレアチニークリアランス異常）。心血管虚脱（ショック）、急性心筋梗塞、敗血症などの状態に起因することもある〔警告と使用上の注意（5.5）参照〕。
- 急性または慢性の代謝性アシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリン製剤で治療すべきである。
- 本剤の成分であるアログリプチンまたはメトホルミンに対する、重篤な過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、重度の皮膚系副作用など）の既往。

## 5 警告と使用上の注意

### 5.1 乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスはまれではあるが、本剤投与中にメトホルミン蓄積により発現する重篤な代謝系の合併症であり、発症例の約 50%が死に至る。乳酸アシドーシスはまた、糖尿病を含む多くの病態生理学的状態、および組織の重大な低灌流や低酸素血症がある場合には常にそれらと関連して発現することがある。乳酸アシドーシスの特徴は、血中乳酸濃度上昇（5 mmol/L を超える）、血液 pH 低下、アニオンギャップ増加を伴う電解質障害、乳酸/ピルビン酸比増加である。メトホルミンが乳酸アシドーシスの原因に関係がある場合、一般に 5 µg/mL を超えるメトホルミンの血漿濃度が認められる。

メトホルミン塩酸塩を投与されている患者で報告された乳酸アシドーシスの発症率は極めて低い（1000 人年あたり約 0.03 例、死亡症例は 1000 人年あたり約 0.015 例）。臨床試験における 20,000 人年を超えるメトホルミン曝露において、乳酸アシドーシスの報告はなかった。報告された症例は、内因性の腎疾患や腎低灌流などの重大な腎機能障害を有する糖尿病患者において主に発現しており、しばしば複数の内科的/外科的問題、および複数の併用薬があるという症状であった。薬剤による管理が必要なうっ血性心不全を有する患者で、特に不安定または急性の心不全による低灌流と低酸素血症を併発している場合、乳酸アシドーシスのリスクが増加する。乳酸アシドーシスのリスクは腎機能障害の程度と患者の年齢に応じて増加する。したがって、メトホルミン服用中に腎機能の定期的なモニタリングを実施することによって、乳酸アシドーシスのリスクは、著しく軽減する可能性がある。特に高齢者への投与においては腎機能の注意深いモニタリングを実施すべきである。クレアチニークリアランスの測定で腎機能が低下していないことが示されないかぎり、メトホルミン投与は開始すべきではない。このような患者が乳酸アシドーシスをより発現しやすいからである。さらに、低酸素血症、脱水、敗血症を伴う状態がある場合、メトホルミンを直ちに中止すべきである。肝機能の障害により乳酸のクリアランス能が大きく制限されることがあるため、臨床上または臨床検査値上で肝障害のエビデンスを有する患者においては一般にメトホルミンを避ける。アルコールは乳酸の代謝に対するメトホルミンの影響を促進するため、メトホルミンを服用中の患者は過度のアルコール摂取に注意する。さらに、血管内放射線造影剤を使用する検査、および食物または水分の摂取制限を必要とする外科処置の前には、メトホルミンを一時中止する。てんかんや偏頭痛の予防のためのトピラマート（炭酸脱水素酵素阻害剤）の使用はしばしば用量依存性の代謝性アシドーシスを引き起こすことがあり（対照試験にて、成人と小児の患者における追加投与でそれぞれ 32%と 67%、てんかんに対する単剤療法で 15%から 25%において、血清中の重炭酸塩が 20 mEq/L 未満まで低下。成人と小児の患者における追加投与でそれぞれ 3%と 11%、てんかんに対する単剤療法で 1%から 7%において、血清中の重炭酸塩が 17 mEq/L 未満まで低

下)、メトホルミン誘発性の乳酸アシドーシスのリスクが増悪することがある[相互作用(7.1)と薬効薬理(12.3)参照]。

乳酸アシドーシスの発症はしばしば倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠増悪、非特異性の腹部苦悶などの非特異的な症状のみを伴う、わずかな症状である。より著明なアシドーシスには低体温、低血圧、抵抗性の徐脈性不整脈が併発することがある。

これらの症状が発現した場合は直ちに報告するよう患者を指導する。発現があれば、乳酸アシドーシスが否定されるまで本剤を中止する。血清電解質、ケトン、血糖、血液 pH、乳酸濃度、血中メトホルミン濃度が有益となることがある。胃腸系症状は投与の開始時期に頻繁にみられるが、患者がどのメトホルミン用量でも安定してきたときには、再発の可能性は低い。後になって発現した胃腸系症状は乳酸アシドーシス、または他の重篤な疾患によるものである可能性がある。

メトホルミンを服用中の患者において、空腹時の静脈血漿の乳酸濃度が正常値の上限を超えるが 5 mmol/L 未満である場合、それは必ずしも乳酸アシドーシスの徴候ではなく、糖尿病や肥満のコントロール不良、激しい身体活動または検体の取り扱いにおける技術的問題などの他のメカニズムによって説明できることがある。

ケトアシドーシスのエビデンス(ケトン尿、ケトン血症)はなくとも代謝性アシドーシスを有する糖尿病患者においては、乳酸アシドーシスを疑う。

乳酸アシドーシスは、病院で治療を受けるべき医学的緊急事態である。メトホルミンを服用中の患者が乳酸アシドーシスを有する場合、薬剤を速やかに中止し、直ちに一般的な補助療法を実施する。メトホルミンは透析可能であり(良好な血行力学的状態では 170 mL/分までのクリアランス)、アシドーシスの補正および蓄積されたメトホルミンの除去のため、直ちに血液透析を実施することが推奨される。そうした管理によりしばしば症状は直ちに好転、回復に至る[禁忌(4)参照]。

## 5.2 膵炎

アログリプチンを服用中の患者において急性膵炎の市販後報告がある。本剤開始後、膵炎の徴候と症状に関して患者を注意深く観察する。膵炎が疑われる場合、直ちにアログリプチンを中止し、適切な管理を開始する。膵炎の既往を有する患者において本剤使用中に膵炎発現のリスクが増加するか否かについては不明である。

## 5.3 過敏症反応

アログリプチンを投与された患者において重篤な過敏症反応の市販後報告がある。これらの反応にはアナフィラキシー、血管浮腫、重症皮膚障害(スティーブンス・ジョンソン症候群を含む)などがある。重篤な過敏症反応が疑われる場合、本剤を中止し、他の可能性のある原因を評価し、糖尿病のための他の治療を実施する[副作用(6.3)参照]。他の DPP-4 阻害剤での血管浮腫の既往がある患者が本剤で血管浮腫を発現しやすくなるか否かについては不明であるため、そのような患者においては注意して使用すること。

## 5.4 肝臓への影響

アログリプチンを服用中の患者において死に至る肝不全および非致死性の肝不全の市販後報告があるが、病因を確定させるには情報が、不十分である [副作用 (6.3) 参照]。無作為化対照試験において、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の正常値上限 (ULN) の3倍を超えた上昇が認められた割合はアログリプチン投与患者の1.3%、対照薬投与患者すべての1.5%であった。

2型糖尿病患者は、脂肪肝を有していることがあり、それが肝検査異常を引き起こすことがある。またその他の病態の肝疾患を有していることもあり、その多くは治療または管理が可能である。したがって、本剤の投与開始前に肝検査一式を実施して患者を評価することが推奨される。メトホルミン使用による乳酸アシドーシスのいくつかの症例で肝機能障害が併発しているため、臨床上または臨床検査値上で肝疾患のエビデンスを有する患者においては一般に本剤の使用を避ける。

疲労、食欲不振、右上腹部不快感、暗色尿、黄疸などの肝損傷症状があった患者には直ちに肝検査を実施すること。このような臨床背景において、患者に臨床的に重大な肝酵素上昇が認められる場合、および肝検査異常が持続または悪化している場合、本剤を中断し、病因を確定するための検査を実施する。これらの患者において肝検査異常を他の原因により説明できない場合は、本剤を再投与しない。

## 5.5 腎機能のモニタリング

メトホルミンは概ね腎臓で排泄されるため、その機能障害の程度に応じてメトホルミン蓄積および乳酸アシドーシスのリスクが増加する。したがって、腎機能障害を有する患者において本剤は禁忌である。

本剤の投与開始前、および開始後は少なくとも年1回、腎機能进行评估して正常であることを確認する。腎機能障害を発現する可能性がある患者においては、より頻繁に腎機能进行评估し、腎機能障害のエビデンスがある場合は本剤を中止する。80歳以上の患者には、クレアチニンクリアランスの測定で腎機能が低下していないことが示されない限りメトホルミン投与を開始しない。このような患者において乳酸アシドーシスがより発現しやすいからである。

### 腎機能またはメトホルミンの体内動態に影響を及ぼすおそれがある併用薬の使用

腎機能に影響を及ぼす、もしくは重大な血行力学的変化を引き起こす、またはメトホルミンの体内動態に干渉するおそれがある併用薬、すなわち腎尿細管分泌によって消失するカチオン性薬剤など [相互作用 (7.2) 参照] は注意して使用する。

### 放射線検査と外科処置

血管内投与のヨード系造影剤の使用を伴う放射線検査（例えば経静脈尿路造影、経静脈胆管造影、血管造影、コンピュータ断層造影）では腎機能の急性変化をきたす可能性があり、メトホルミン投与中の患者においては乳酸アシドーシスを併発していることがある。したがって、そのような検査が予定されている患者においては処置時または処置前に本剤を一時中止し、処置後48時間は使用を控える。腎機能を再評価して正常であると認められたあとでのみ再投与する。

外科処置（食物および水分の摂取制限を伴わない軽い処置を除く）の際には本剤を一時中断する。経口摂取を再開し腎機能が正常と評価されるまでは再投与しない。

## 5.6 低酸素状態

低酸素血症の特徴を有するあらゆる原因による心血管虚脱（ショック）、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、およびその他の状態が乳酸アシドーシスに併発しており、腎前性高窒素血症も引き起こすことがある。本剤投与中の患者にこのような事象が発現した場合、本剤を直ちに中止する。

## 5.7 アルコール摂取

アルコールは乳酸の代謝に対するメトホルミンの影響を促進することが知られている。したがって、本剤投与中の過度のアルコール摂取について患者に注意しておくこと。

## 5.8 ビタミン B<sub>12</sub> 濃度

対照群を用いた、即時放出型メトホルミンの 29 週間の臨床試験において、患者の約 7% で以前に正常であった血清中ビタミン B<sub>12</sub> 濃度が臨床症状なく正常値未満に減少しているのが認められた。このような減少はおそらく B<sub>12</sub>-内因子複合体からの B<sub>12</sub> 吸収が妨げられるためであるが、極めてまれに貧血を併発し、メトホルミン中止あるいはビタミン B<sub>12</sub> 補給により急速に好転する。本剤を使用中の患者には年 1 回の血液パラメータの測定を推奨し、異常が明らかになれば適切な検査と管理を実施する。特定の患者（ビタミン B<sub>12</sub> またはカルシウムの不十分な摂取や吸収がみられる患者）ではビタミン B<sub>12</sub> 濃度が正常値未満になりやすいと考えられる。このような患者においては 2 年～3 年に 1 回の間隔でビタミン B<sub>12</sub> の通常の測定を実施することが有益である。

## 5.9 低血糖の原因となることが知られている薬剤との併用

### アログリプチン

インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤（スルホニルウレア剤など）は、低血糖の原因となることが知られている。したがって本剤と併用する際は、低血糖症のリスクを軽減するため、インスリンまたはインスリン分泌促進剤の減量が必要となることがある。

### メトホルミン塩酸塩

通常の使用状況でメトホルミンのみを投与中の患者では低血糖症は発現しないが、カロリー摂取の不足、激しい運動に対してカロリー補給をしない、または他の血糖降下剤（スルホニルウレア剤、インスリン製剤など）あるいはエタノールを併用中であるといった場合には発現することがある。高齢者、衰弱状態または栄養失調の患者、および副腎機能不全、下垂体機能不全、アルコール中毒を有する患者は、特に低血糖の影響を受けやすい。低血糖症は、高齢者およびβアドレナリン遮断薬を服用中の人においては認識が困難である場合がある。

## 5.10 大血管症

本剤または他の糖尿病治療薬により大血管リスクが軽減するという明確なエビデンスを確立した臨床試験はない。

## 6 副作用

### 6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は広く様々な条件で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を、他剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較することはできず、実際に観察される発現率を反映していないことがある。

#### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

4 件の大規模無作為化二重盲検対照臨床試験において、2700 名以上の 2 型糖尿病患者がアログリプチンをメトホルミンと併用して投与された。本剤の平均曝露は 58 週で、1400 名を超える被験者が 1 年を超えて投与されていた。これらは 2 件の 26 週間プラセボ対照試験、1 件の 52 週間実薬対照試験、104 週間実薬対照試験の中間分析を含む。本剤投与群では糖尿病の平均期間は約 6 年、平均ボディ・マス・インデックス (BMI) は  $31 \text{ kg/m}^2$  (患者の 56% が BMI  $30 \text{ kg/m}^2$  以上であった)、平均年齢は 55 歳 (患者の 18% が 65 歳以上) であった。

これら 4 件の対照臨床試験の統合解析において、副作用の全発症率は本剤を投与された患者で 74% であり、比較対照であるプラセボを投与された患者で 75% であった。有害事象による全体の投与中止は本剤を投与された患者で 6.2%、比較対照であるプラセボでは 1.9%、メトホルミンで 6.4%、アログリプチンで 5.0% であった。

本剤を投与された患者の 4% 以上で報告され、アログリプチン、メトホルミン、プラセボを投与された患者においてより頻度が高かった副作用を表 1 にまとめる。

表 1. KAZANO を投与された患者の 4% 以上で報告され、アログリプチン、メトホルミン、プラセボを投与された患者においてより頻度が高かった副作用

患者数 (%)				
	KAZANO*	アログリプチン <sup>†</sup>	メトホルミン <sup>‡</sup>	プラセボ
	N=2794	N=222	N=1592	N=106
上気道感染	224 (8.0)	6 (2.7)	105 (6.6)	3 (2.8)
鼻咽頭炎	191 (6.8)	7 (3.2)	93 (5.8)	2 (1.9)
下痢	155 (5.5)	4 (1.8)	105 (6.6)	3 (2.8)
高血圧	154 (5.5)	5 (2.3)	96 (6.0)	6 (5.7)
頭痛	149 (5.3)	11 (5.0)	74 (4.6)	3 (3.8)
背部痛	119 (4.3)	1 (0.5)	72 (4.5)	1 (0.9)
尿路感染	116 (4.2)	4 (1.8)	59 (3.7)	2 (1.9)

\*KAZANO－アログリプチン 25 および 12.5 mg を、様々な用量のメトホルミンと併用投与された患者に関して統合されたデータを含む。

<sup>†</sup>アログリプチン－アログリプチン 25 および 12.5 mg を投与された患者に関して統合されたデータを含む。

<sup>‡</sup>メトホルミン－様々な用量のメトホルミンを投与された患者に関して統合されたデータを含む。

#### 低血糖症

アログリプチンをメトホルミンと併用した 26 週間二重盲検プラセボ対照試験において、低血糖症を報告した患者数はアログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 500 mg 投与群で 1.9%、アログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 1000 mg 投与群で 5.3%、メトホルミ



ン塩酸塩 500 mg 投与群で 1.8%、メトホルミン塩酸塩 1000 mg 投与群で 6.3%であった。

アログリプチン 1 日 1 回 25 mg をメトホルミン投与計画に対する追加併用治療として投与した 26 週間二重盲検プラセボ対照試験において、低血糖症の事象を報告した患者数はアログリプチンとメトホルミン投与群で 0%、プラセボ投与群で 2.9%であった。

アログリプチン 1 日 1 回を、ピオグリタゾン 30 mg とメトホルミンに併用する追加併用治療として投与し、ピオグリタゾン漸増（30 mg から 45 mg）とメトホルミンの投与と比較した 52 週間実薬対照二重盲検試験では、低血糖症を報告した患者数はアログリプチン 25 mg をピオグリタゾン 30 mg とメトホルミンと併用した投与群で 4.5%、対してピオグリタゾン 45 mg をメトホルミンと併用した投与群で 1.5%であった。

アログリプチン 25 mg をメトホルミンと併用投与した 104 週間二重盲検実薬対照試験の中間分析では、低血糖症を報告した患者数はアログリプチン 25 mg とメトホルミンの併用投与群で 1.4%、対してグリピジドとメトホルミン併用投与群で 23.8%であった。

### アログリプチン

14 件の無作為化二重盲検対照臨床試験において、約 8500 名の 2 型糖尿病患者がアログリプチンを投与され、約 2900 名の被験者がプラセボ、約 2200 名が実薬対照に割り付けられた。アログリプチンの平均曝露は 40 週で、2400 名を超える被験者が 1 年を超えて投与されていた。これらの患者のうち 63%に高血圧の既往、51%に脂質異常症の既往、25%に心筋梗塞の既往、8%に不安定狭心症の既往、7%にうっ血性心不全の既往があった。糖尿病の平均期間は 7 年、平均 BMI は 31 kg/m<sup>2</sup>（患者の 51%が BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上であった）、平均年齢は 57 歳（患者の 24%が 65 歳以上）であった。

2 件のプラセボ対照単剤試験（12 週間と 26 週間）が、アログリプチン毎日 12.5 mg、アログリプチン毎日 25 mg、プラセボを投与された患者において実施された。4 件の 26 週間プラセボ対照追加併用投与試験も、メトホルミン併用、スルホニルウレア剤併用、チアゾリジンジオン併用、インスリン併用にて実施された。

4 件のプラセボ対照試験と 1 件の実薬対照試験（16 週間から 2 年間まで）が、メトホルミン併用、ピオグリタゾン併用、メトホルミン投与中に追加したピオグリタゾン併用にて実施された。

3 件の 52 週間実薬対照試験が、ピオグリタゾンとメトホルミンとの併用、メトホルミンとの併用、グリピジドと比較した単剤投与の患者で実施された。

これら 14 件の対照臨床試験の併合解析において、有害事象の全発症率はアログリプチン 25 mg を投与された患者で 66%、比較対照であるプラセボで 62%、実薬対照では 70%であった。有害事象による全体の投与中止はアログリプチン 25 mg を投与された患者で 4.7%、比較対照であるプラセボで 4.5%、実薬対照で 6.2%であった。

アログリプチン 25 mg を投与された患者の 4%以上で報告され、プラセボを投与された患者より頻度が高かった副作用を表 2 にまとめる。

表 2. 統合解析において、アログリプチン 25 mg を投与された患者の 4%以上で報告され、プラセボを投与された患者より頻度が高かった副作用

	患者数 (%)		
	アログリプチン 25 mg	プラセボ	実薬対照
	N=5902	N=2926	N=2257
鼻咽頭炎	257 (4.4)	89 (3.0)	113 (5.0)
頭痛	247 (4.2)	72 (2.5)	121 (5.4)
上気道感染	247 (4.2)	61 (2.1)	113 (5.0)

### 肺炎

臨床試験プログラムでは、肺炎はアログリプチン 1 日 25 mg を投与された患者 5902 名中 11 人 (0.2%)、対照薬を投与されたすべての患者 5183 人中 5 人 (0.1%未満) で報告された。

### 過敏症反応

併合解析において、過敏症反応の全発症率はアログリプチン 25 mg で 0.6%、すべての対照薬で 0.8%であった。アログリプチン 25 mg を投与された患者で血清病の事象が 1 例報告された。

### 低血糖症

低血糖症は、血糖値および/または低血糖症の臨床徴候や症状に基づいて記録された。

単剤療法試験において、低血糖症の発症率はアログリプチンを投与された患者で 1.5%、比較されたプラセボ投与群で 1.6%であった。グリブライドまたはインスリンに対する追加併用治療としてのアログリプチン使用では、低血糖症の発症率はプラセボと比較して増加しなかった。高齢者でアログリプチンをスルホニルウレア剤と比較した単剤療法試験において、低血糖症の発症率はアログリプチンで 5.4%、比較されたグリピジドで 26%であった。

### メトホルミン塩酸塩

表 3. メトホルミン単剤療法のプラセボ対照試験において最も頻繁に (5%以上) 発現した副作用\*

副作用	メトホルミン単剤療法 (n=141)	プラセボ (n=145)
	患者の%	
下痢	53.2	11.7
悪心/嘔吐	25.5	8.3
放屁	12.1	5.5
無力症	9.2	5.5
消化障害	7.1	4.1
腹部不快感	6.4	4.8
頭痛	5.7	4.8

\*プラセボを投与された患者よりもメトホルミン投与において、より頻繁に発現した副作用

## 6.2 臨床検査値の異常

### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

血液学、血清生化学、尿検査の結果に関して、投与群間で臨床的意義のある差は認められなかった。

#### アログリプチン

アログリプチンを投与された患者において、血液学、血清生化学、尿検査の临床上重要な変化は認められなかった。

#### メトホルミン塩酸塩

メトホルミンは血清中のビタミン B<sub>12</sub> 濃度を低下させることがある。本剤を投与中の患者においては年 1 回の血液学的パラメータの測定を指示し、明らかな異常に対しては適切な検査と管理を実施する〔警告と使用上の注意 (5.8) 参照〕。

### 6.3 市販後での使用経験

#### アログリプチン

米国以外におけるアログリプチンの市販後での使用中に以下の副作用が確認されている。これらの副作用は、規模の不明確な患者集団から自発的に報告されたものであるため、その頻度について信頼できる概算が常に可能であるわけではなく、また薬剤曝露との因果関係を確立できるものでもない。

過敏症反応には、アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹、重度の皮膚系副作用（スティーブンス・ジョンソン症候群を含む）、肝酵素上昇、劇症肝不全、急性膵炎などがある。

## 7 相互作用

#### アログリプチン

アログリプチンは主に腎臓で排泄され、CYP に関連する代謝は無視できる程度である。試験を実施した CYP 基質もしくは CYP 阻害剤、または腎排泄型薬剤との薬物-薬物相互作用は認められていない〔薬効薬理 (12.3) 参照〕。

#### メトホルミン塩酸塩

##### 7.1 炭酸脱水素酵素阻害剤

トピラマートまたはその他の炭酸脱水素酵素阻害剤（例、ゾニサミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド）はしばしば血清中の重炭酸塩を低下させ、非アニオンギャップ性の高クロール血性代謝性アシドーシスを誘発する。これらの薬剤との併用は代謝性アシドーシスを誘発することがある。乳酸アシドーシスのリスクが増加することがあるので、メトホルミンを投与されている患者におけるこれらの薬剤使用には留意すること。

##### 7.2 カチオン性薬剤

カチオン性薬剤（例、アミロライド、ジゴキシン、モルヒネ、プロカインアミド、キニジン、キニーネ、ラニチジン、トリウムテレン、トリメトプリム、バンコマイシン）は腎尿細管分泌によって消失するが、理論上、共通の腎尿細管輸送系で競合することでメトホルミンとの相互作用を起こす可能性を有する。このような相互作用は理論上のことにとどまるものの（シメチジンを除く）、腎尿細管分泌系の近位部で排泄されるカチオン性薬剤を服用している患者においては、注意深い患者モニタリング、本剤の用量調節、および/または薬剤の中止が推奨され

る。

### 7.3 メトホルミンと他剤の併用

ある種の薬剤には高血糖を発現する傾向があり、血糖コントロールの不良に至ることがある。このような薬剤には、チアジドおよびその他の利尿剤、コルチコステロイド、フェノチアジン、甲状腺治療薬、エストロゲン、経口避妊薬、フェニトイン、ニコチン酸、交感神経作動薬、カルシウムチャネル遮断薬、イソニアジドなどがある。そのような薬剤を本剤服用中の患者に投与する際は、血糖コントロール不良に関して患者を綿密に観察する。そのような薬剤を本剤服用中の患者で中止する際は、低血糖症に関して綿密に観察する。

## 8 特殊な集団における使用

### 8.1 妊婦

#### 妊娠カテゴリーB

##### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

本剤またはその個々の成分を使用した妊婦における適切な対照試験はない。動物試験データに基づく、本剤により発生異常のリスクが増加することは予測されていない。動物の生殖試験により常にヒトにおけるリスクや曝露が予測されるということはないので、本剤は他の糖尿病治療薬と同様、妊娠中は明確な必要性がある場合にのみ使用する。

妊娠したラットへのアログリプチン 100 mg/kg とメトホルミン 150 mg/kg の併用投与、すなわちアログリプチン (25 mg) とメトホルミン (2000 mg) の臨床用量のそれぞれ約 28 倍と 2 倍の投与 (AUC に基づく) 後、投与に関連する死亡の異常は発現しなかった。

##### アログリプチン

妊娠したウサギとラットの器官形成期にアログリプチンが投与されたが、200 から 500 mg/kg までの用量、すなわち臨床用量のそれぞれ 149 倍と 180 倍 (血漿中の薬物曝露 (AUC) に基づく) で催奇形性はなかった。

妊娠したラット (妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで) に 250 mg/kg までの用量で投与されたアログリプチン (AUC に基づく臨床曝露の約 95 倍) では胚生成への損傷はなく、また仔の成長および発育への有害な影響もなかった。

妊娠中のラットへの経口投与後、胎仔へのアログリプチンの経胎盤移行が認められた。

##### メトホルミン塩酸塩

ラットとウサギへの 600 mg/kg までの投与量でメトホルミンに催奇形性はなかった。これは、ラットとウサギの体表面積の比較に基づく 2000 mg の MRHD 用量のそれぞれ約 2 倍と 6 倍の曝露である。メトホルミン塩酸塩は、妊娠中は明確な必要性がある場合にのみ使用する。

### 8.3 授乳婦

本剤の成分を組み合わせで使用した試験は実施されていない。個々の成分で実施された試験では、アログリプチンとメトホルミンは両剤とも授乳中のラットの乳汁中に分泌されている。アログリプチンおよび/またはメトホルミンがヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。

多くの薬剤はヒトの乳汁中に分泌されるので、本剤を授乳婦に投与する際は注意する。

#### 8.4 小児への使用

小児患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。

#### 8.5 高齢者への使用

##### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

高齢患者では腎機能が低下していることが多い。メトホルミンは腎機能障害を有する患者においては禁忌であるので、高齢患者においては腎機能の注意深いモニタリングを実施し、年齢の増加に応じて本剤の使用には注意すること〔警告と使用上の注意 (5.5)、薬効薬理 (12.3) 参照〕。

安全性および有効性に関する臨床試験における全患者(N=2095)のうち、患者 343 名(16.4%)が65歳以上であり、37名(1.8%)が75歳以上であった。これらの患者とこれらより若い患者の間で、安全性および有効性における全体的差異は認められなかった。この臨床成績および報告されたその他の臨床成績で、高齢者と若年患者の間で薬剤の奏効性に差異は確認されなかったが、一部の高齢者で感受性が高いことは否定できない。

##### アログリプチン

アログリプチンの安全性および有効性に関する臨床試験における全患者(N=8507)のうち、患者 2064 名(24.3%)が65歳以上であり、341名(4%)が75歳以上であった。65歳以上の患者とそれより若い患者の間で、安全性および有効性における全体的差異は認められなかった。

##### メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの対照試験には、より若い患者と比べて薬剤へ反応しにくいかな否かを判断するのに十分な人数の65歳以上の被験者が含まれていなかった。他に報告された臨床成績では、高齢者と若年患者との間で薬剤の奏効性に差異は確認されていない。

メトホルミンは正常な腎機能を有する患者においてのみ使用する。高齢患者群では潜在的に腎機能低下の可能性があるため、メトホルミンの初回投与量および維持投与量は、高齢の患者においては慎重に設定する〔禁忌 (4)、警告と使用上の注意 (5.5)、薬効薬理 (12.3) 参照〕。

## 10 過量投与

##### アログリプチン

臨床試験で投与されたアログリプチンの最高用量は、健康な被験者に対して800 mgの単回投与と2型糖尿病患者に対する400 mg 1日1回14日間(推奨される臨床用量のそれぞれ32倍、16倍と等量)であった。これらの用量で、用量制限性の有害事象は認められなかった。

過量投与があった場合、患者の臨床状態に応じて、必要な臨床モニタリングと補助療法を実施することが妥当である。臨床判断に従い、胃腸管から吸収されない物質の除去を開始することが妥当であろう。

アログリプチンはごくわずかに透析可能である。1回3時間の血液透析で、薬剤の約7%が除去される。したがって、過量投与の状況で血液透析が有益とは思われない。アログリプチンが腹膜透析で透析可能であるか否かは不明である。

### メトホルミン塩酸塩

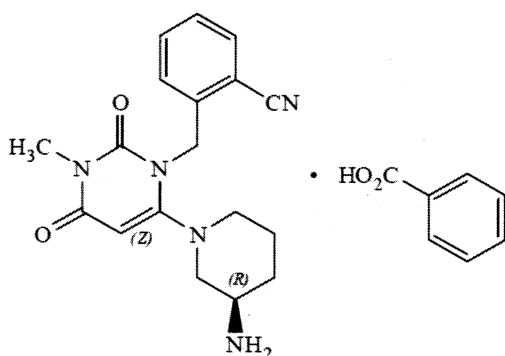
メトホルミンの過量投与が起きているが、なかには50 gを超える摂取量があった。症例の約10%で低血糖症が報告されたが、メトホルミンとの因果関係は確立されていない。メトホルミンの過量投与例の約32%で乳酸アシドーシスが報告されている〔警告と使用上の注意(5.1)参照〕。メトホルミンは透析可能であり、良好な血行力学的状態では170 mL/分までのクリアランスが得られる。したがって、メトホルミンの過量投与が疑われる患者において、蓄積されたメトホルミンの除去には血液透析が有益である。

## 11 組成・性状

本剤は、2型糖尿病の管理に使用される2種類の経口高血糖治療薬（アログリプチンとメトホルミン塩酸）を含む錠剤である。

### アログリプチン

アログリプチンは、ジペプチジルペプチターゼ4（DPP-4）の酵素活性を選択的に阻害する、経口投与可能な薬剤である。化学的にはアログリプチンは安息香酸塩製剤であり、2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile monobenzoate と識別される。分子式は  $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$ 、分子量は461.51 ダルトン、構造式は以下の通りである。

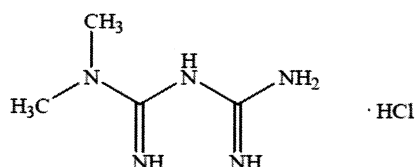


アログリプチン安息香酸塩は白色から灰白色の結晶性の粉末であり、アミノピペリジン部分に1個の不斉炭素を有する。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水およびメタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、オクタノールおよび酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。

### メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩（*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride）は、化学的にも薬理学的にも、他のどの経口高血糖治療薬類とも関連がない。メトホルミン塩酸塩は白色から灰白色の結晶性の化合物であり、分子式は  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 、分子量は165.63である。メトホルミン塩酸塩は水に溶けやすく、アセトン、エーテル、クロロホルムにほとんど溶けない。メ

トホルミンの pKa は 12.4 である。メトホルミン塩酸塩の 1% 水溶液の pH は 6.68 である。構造式を以下に示す。



本剤は経口投与錠剤として市販されており、アログリプチン 12.5 mg と等価のアログリプチン安息香酸塩 17 mg と以下のメトホルミンを含む。

- メトホルミン塩酸塩 500 mg (12.5 mg/500 mg)、または
- メトホルミン塩酸塩 1000 mg (12.5 mg/1000 mg)

本錠剤は以下の添加物を含む。マンニトール、微結晶性セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム。錠剤はヒプロメロース 2910、タルク、二酸化チタン、黄色三酸化鉄によるフィルムコーティング錠である。

## 12 薬効薬理

### 12.1 作用機序

#### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

本剤は、2 型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するための、互いに補完し異なる作用機序を有する 2 つの高血糖治療薬（選択的 DPP-4 阻害剤であるアログリプチンと、ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩）の配合剤である。

#### アログリプチン

高濃度のインクレチンホルモン（グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) など）は、食事を摂ると、それに反応して小腸から血流内に放出される。これらのホルモンはグルコース依存的に膵 β 細胞からインスリンを放出させるが、DPP-4 酵素によって数分内に不活化される。GLP-1 はまた、膵 α 細胞からのグルカゴン分泌を低下させ、肝グルコース産生を抑制する。2 型糖尿病患者においては GLP-1 濃度が低下しているが、GLP-1 に対するインスリン反応が維持される。DPP-4 阻害剤であるアログリプチンは、2 型糖尿病患者において、インクレチンホルモンの不活化を遅らせることにより、その血流内濃度を上昇させ、グルコース依存的に空腹時および食後のグルコース濃度を低下させる。アログリプチンは DPP-4 と選択的に結合して DPP-4 を阻害するが、*in vitro* では治療的曝露に近い濃度で DPP-8 または DPP-9 の活性を阻害しない。

#### メトホルミン塩酸塩

メトホルミンは、2 型糖尿病患者における耐糖能を改善するビグアナイドであり、血漿内の基礎血糖および食後血糖を低下させる。メトホルミンは肝グルコース産生を低下させ、腸でのグルコース吸収を低下させて、末梢でのグルコース取り込みと利用を増加させることによりインスリン感受性を高める。メトホルミンは 2 型糖尿病患者または健康な被験者（特殊な環境にある場合を除く [警告と使用上の注意 (5.9) 参照]）において低血糖症を発現せず、高インス

リン血症を引き起こすことはない。メトホルミン投与によりインスリン分泌に変化はないが、空腹時のインスリン濃度および1日の血漿インスリン反応が実質的に低下することがある。

## 12.2 薬力学

### アログリプチン

健康な被験者に対する単回投与では、DPP-4 阻害は投与から2から3時間後にピークに達した。DPP-4 阻害のピークは、12.5 mg から800 mg までの用量を通じて93%を超えた。DPP-4 阻害は、25 mg 以上の用量にて24時間でまだ80%を超えていた。24時間での活性型 GLP-1 に対するピークおよび全曝露は、アログリプチン（用量は25 mg から200 mg）ではプラセボの3から4倍であった。16週間二重盲検プラセボ対照試験において、アログリプチン25 mg は食後のグルカゴン低下を示し、一方で食後の活性型 GLP-1 濃度は、標準的食事後8時間で、プラセボと比較して上昇していた。これらの所見が2型糖尿病患者における全体的血糖コントロールの変化とどのように関連するかについては不明である。この試験では、アログリプチン25 mg はプラセボと比較して食後2時間のグルコースの低下を示した（それぞれ-30 mg/dL 対17 mg/dL）。

2型糖尿病患者に対するアログリプチンの反復投与では、DPP-4 阻害は1から2時間後にピークに達し、DPP-4 阻害のピークは、単回投与後と14日間の1日1回投与後、すべての用量（25 mg、100 mg、400 mg）で93%を超えた。アログリプチンのこれらの用量において、DPP-4 阻害は14日間の投与後でまだ81%を超えていた。

## 12.3 薬物動態

### 吸収とバイオアベイラビリティ

#### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

本剤の生物学的同等性試験において、アログリプチンとメトホルミン両成分の濃度曲線下面積（AUC）と最高濃度（ $C_{max}$ ）は、空腹状態の健康な被験者で、配合錠剤の単回投与後、アログリプチン12.5 mg をメトホルミン塩酸塩500 または1000 mg 錠と併用投与した場合と生物学的に同等であった。食物とともに本剤を投与した場合、アログリプチンとメトホルミンの全曝露（AUC）に変化はなかった。アログリプチンとメトホルミンの平均最高血漿中濃度は、食事とともに投与した場合、それぞれ13%、28%低下した。食後の状態でのアログリプチンの最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）に変化はなかったが、メトホルミンでは $T_{max}$  が1.5時間遅延した。これらの変化は臨床的に重大ではないと考えられる。

#### アログリプチン

アログリプチンの絶対的バイオアベイラビリティは約100%である。高脂肪食とともにアログリプチンを投与した場合、アログリプチンの全曝露および最高曝露に変化はなかった。したがってアログリプチンは食物と同時に投与してもよいし、または食物なしで投与してもよい。

#### メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの絶対的バイオアベイラビリティは、空腹時のメトホルミン塩酸塩錠500 mg の投与後で約50%から60%である。メトホルミン塩酸塩錠500 mg から1000 mg、850 mg から2550 mg の単回経口投与での試験では、増量による用量比例性はないことが示されている。これは消失の変化というよりも吸収が低下するためである。メトホルミン塩酸塩850 mg 錠を



食物とともに単回投与後、同含量の錠剤の空腹時投与と比較すると、平均最高血漿中濃度( $C_{\max}$ )が約 40%低下、血漿濃度－時間曲線下面積(AUC)が 25%低下、最高血漿中濃度到達時間( $T_{\max}$ )が 35 分延長したことから示されるように、食物はメトホルミンの吸収度を低下させ、吸収をわずかに遅延させる。これらの低下の臨床的意義は不明である。

## 分布

### アログリプチン

健康な被験者に対するアログリプチン 12.5 mg の単回静脈内投与後、終末相での分布量は 417 L であり、これは本剤が組織に十分に分布していることを示している。

アログリプチンは 20%が血漿蛋白に結合する。

### メトホルミン塩酸塩

即時放出型メトホルミン塩酸塩 850 mg 錠の単回経口投与後のメトホルミンの見かけ上の分布容積(V/F)は、平均で  $654 \pm 358$  L であった。メトホルミンは血漿蛋白とほとんど結合しない。メトホルミンはほぼ時間関数通りに赤血球に分配される。メトホルミンの通常の臨床用量および投与計画では、メトホルミンの血漿中濃度は 24 から 48 時間内に定常状態に達し、一般に 1  $\mu\text{g/mL}$  未満である。メトホルミンの承認のために実施された対照臨床試験中、メトホルミンの最高血漿中濃度は最高投与量でも 5  $\mu\text{g/mL}$  を超えなかった。

## 代謝

### アログリプチン

アログリプチンは十分に代謝されず、用量の 60%から 71%が尿中に未変化体として排泄される。

アログリプチンの微量な代謝物 2 種、すなわち *N*-脱メチル化体の代謝物 M-I (親化合物の 1% 未満) および *N*-アセチル化体の代謝物 M-II (親化合物の 6% 未満) がアログリプチン [ $^{14}\text{C}$ ] 経口投与後に検出されている。M-I は活性代謝物であり、親分子と同様の DPP-4 阻害作用を有する。M-II は DPP-4 またはその他の DPP 関連酵素に対する阻害活性を示さない。In vitro データでは CYP2D6 および CYP3A4 がアログリプチンのわずかな代謝に関与していることが示された。

アログリプチンは主に(*R*)-エナンチオマーとして存在(>99%)し *in vivo* で(*S*)-エナンチオマーへのキラル変換をほとんど、あるいは、全く受けない。*(S)*-エナンチオマーは 25 mg の投与では検出されなかった。

### メトホルミン塩酸塩

健康な被験者における単回静脈内投与試験では、メトホルミンは尿中に未変化体として排泄され、肝代謝(ヒトでは代謝物は特定されていない)または胆汁排泄されないことが示されている。

## 排泄と消失

### アログリプチン

[<sup>14</sup>C]アログリプチン由来放射能の主な消失経路は腎排泄（76%）であり、13%が便中に回収され、投与された放射能用量の合計 89%が回収された。アログリプチンの腎クリアランス（9.6 L/hr）は、ある程度の腎尿細管分泌があることを示しており、全身クリアランスは 14.0 L/hr であった。

#### **メトホルミン塩酸塩**

腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの約 3.5 倍であり、このことは腎尿細管分泌がメトホルミン消失の主な経路であることを示している。経口投与後、吸収された薬剤の約 90% が最初の 24 時間以内に腎臓により排泄され、血漿からの消失半減期は約 6.2 時間である。血中からの消失半減期は約 17.6 時間であり、このことは赤血球が分布先となっている可能性を示唆している。

#### **特別な集団**

##### **腎機能障害**

##### **アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩**

腎機能障害を有する患者における本剤の使用により、乳酸アシドーシスのリスクが増加する。本剤はメトホルミンを含有するので、本剤は腎機能障害を有する患者には禁忌である〔禁忌(4)、警告と使用上の注意 (5.5) 参照〕。

##### **肝障害**

肝障害を有する患者には本剤を推奨しない。本剤はメトホルミンを含んでおり、肝障害を有する患者へのメトホルミン使用で乳酸アシドーシスのいくつかの症例が発現している〔警告と使用上の注意 (5.4) 参照〕。

##### **アログリプチン**

中等度の肝障害（Child-Pugh のグレード B）を有する患者におけるアログリプチンの全曝露は、健康な被験者と比較して約 10%低く、最高曝露は約 8%低かった。これらの低下の程度は臨床的に意義があるは考えられない。重度の肝障害（Child-Pugh のグレード C）を有する患者に対する試験はない。

##### **メトホルミン塩酸塩**

肝障害を有する患者においてメトホルミンの薬物動態試験は実施されていない。

##### **性別**

##### **アログリプチン**

性別に基づく用量調節は不要である。アログリプチンの薬物動態に対し、性別による臨床的に意味のある影響はなかった。

##### **メトホルミン塩酸塩**

メトホルミンの薬物動態パラメータについて、性別で解析した場合に正常患者と 2 型糖尿病患者との間で有意差はなかった。同様に、2 型糖尿病患者での対照臨床試験において、メトホルミン塩酸塩錠の血糖降下作用は男女で同等であった。

## 高齢者

本剤はメトホルミンを含有し、腎機能障害を有する患者には禁忌である〔警告と使用上の注意 (5.5) 参照〕。高齢者においては腎機能が低下しているため、投与開始前にクレアチニンクリアランスの測定を実施する。腎機能が正常範囲内でない場合は本剤を使用しないこと。

## アログリプチン

年齢に基づく用量調節は不要である。アログリプチンの薬物動態に対し、年齢による臨床的に意味のある影響はなかった。

## メトホルミン塩酸塩

健康な高齢被験者におけるメトホルミンの対照薬物動態試験からの限定的なデータによると、健康な若年被験者と比較して、メトホルミンの総血漿クリアランスの低下、半減期の延長、および  $C_{max}$  の増加が示唆されている。これらのデータから、加齢によるメトホルミンの薬物動態変化は主に腎機能変化によって説明できると考えられる。

## 小児

小児患者におけるアログリプチンの薬物動態を明らかにする試験は実施されていない。

## 人種

### アログリプチン

人種に基づく用量調節は不要である。アログリプチンの薬物動態に対し、人種（白人、黒人、アジア人）による臨床的に意味のある影響はなかった。

### メトホルミン塩酸塩

人種に応じたメトホルミンの薬物動態パラメータに関する試験は実施されていない。2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの対照臨床試験では、血糖降下作用は白人 (n=249)、黒人 (n=51)、ヒスパニック (n=24) で同等であった。

## 相互作用

### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

アログリプチン 100 mg 1 日 1 回とメトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回の 6 日間併用投与で、アログリプチンとメトホルミン塩酸塩の薬物動態に対して意味のある影響はなかった。

本剤を使用した薬物動態相互作用試験は特に実施されていないが、本剤の個々の成分（アログリプチンとメトホルミン）では実施されている。

## アログリプチン

### 相互作用の *in vitro* 評価

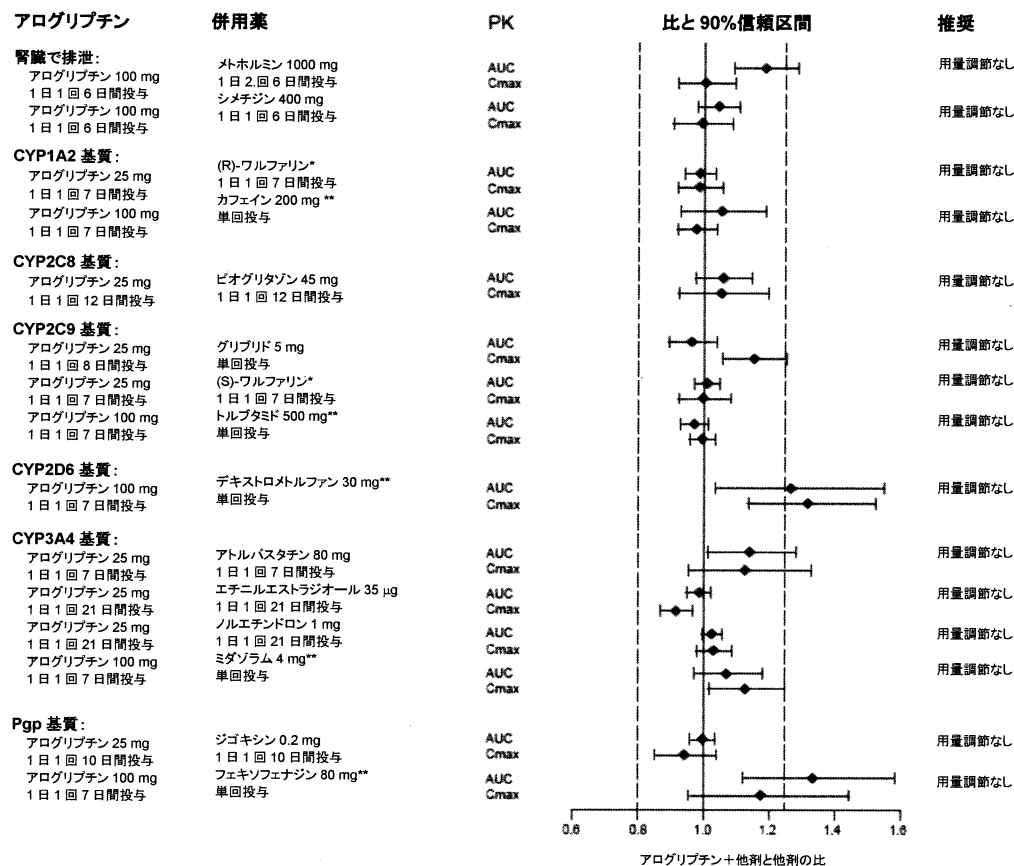
*In vitro* 試験では、臨床的に意義のある濃度で、アログリプチンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 の誘導因子ではなく、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6 の阻害剤でもなかったことが示されている。

### 相互作用の *in vivo* 評価

#### 他剤の薬物動態に対するアログリプチンの影響

臨床試験において、CYP アイソザイムにより代謝または尿中に未変化のまま排泄される以下の薬剤の全身曝露が、アログリプチンにより意味のある程度に増加することはなかった(図1)。記載されている薬物動態試験の結果に基づき、アログリプチンの用量調節は推奨されていない。

図1. 他剤の薬物動態曝露に対するアログリプチンの影響



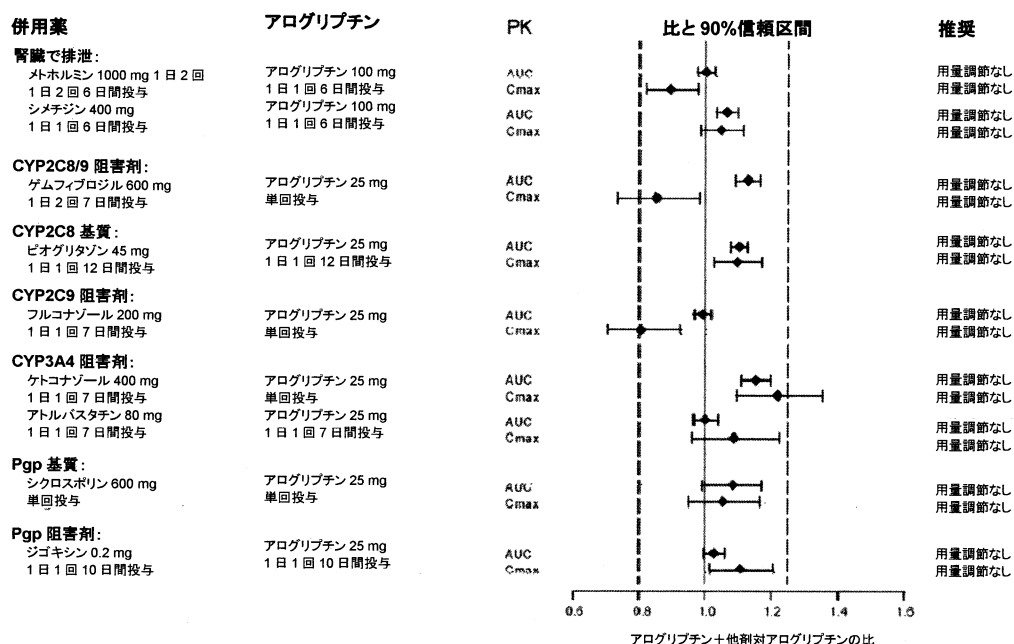
\*ワルファリンは、1 mg から 10 mg の範囲の安定用量で 1 日 1 回投与された。プロトロンビン時間 (PT) または国際標準比 (INR) に対し、アログリプチンによる有意な影響はなかった。

\*\*カフェイン (1A2 基質)、トルブタミド (2C9 基質)、デキストロメトर्फアン (2D6 基質)、ミダゾラム (3A4 基質)、フェキシフェナジン (P-gp 基質) は混合して投与された。

### アログリプチンの薬物動態に対する他剤の影響

アログリプチンが以下に記載された薬剤と併用投与された場合、アログリプチンの薬物動態に対し臨床的に意味のある変化はない(図2)。

図 2. アログリプチンの薬物動態曝露における他剤の影響



## メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの薬物動態相互作用試験が実施されている（表 4、5）。

表 4. メトホルミンの血漿中全身曝露に対する併用薬の影響

併用薬	併用薬の用量*	メトホルミン 塩酸塩の用量*	幾何平均比（併用薬あり/なしの比） 影響なし=1.00	
			AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
以下に関して用量調節は不要				
グリブライド	5 mg	500 mg <sup>‡</sup>	0.98 <sup>§</sup>	0.99 <sup>§</sup>
フロセミド	40 mg	850 mg	1.09 <sup>§</sup>	1.22 <sup>§</sup>
ニフェジピン	10 mg	850 mg	1.16	1.21
プロプラノロール	40 mg	850 mg	0.90	0.94
イブプロフェン	400 mg	850 mg	1.05 <sup>§</sup>	1.07 <sup>§</sup>
腎尿細管分泌により消失するカチオン性薬剤はメトホルミン排出を低下させることがある。注意して使用すること〔警告と使用上の注意（5）、相互作用（7）参照〕。				
シメチジン	400 mg	850 mg	1.40	1.61
炭酸脱水素酵素阻害剤は代謝性アシドーシスを引き起こすことがある。注意して使用すること〔警告と使用上の注意（5）、相互作用（7）参照〕。				
トピラマート	100 mg <sup>¶</sup>	500 mg <sup>¶</sup>	1.25 <sup>¶</sup>	1.17

\*メトホルミンおよび併用薬はすべて単回投与。

<sup>†</sup>AUC=AUC<sub>0-∞</sub>

<sup>‡</sup>メトホルミン塩酸塩徐放型錠 500 mg

<sup>§</sup>算術平均の比

<sup>¶</sup>トピラマート 100 mg（12 時間毎）とメトホルミン 500 mg（12 時間毎）の定常状態における値、  
AUC=AUC<sub>0-12h</sub>

表 5. 併用薬の全身曝露に対するメトホルミンの影響

併用薬	併用薬の用量*	メトホルミン 塩酸塩の用量*	幾何平均比（併用薬あり/なしの比） 影響なし=1.00	
			AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
以下に関して用量調節は不要				
グリブライド	5 mg	500 mg <sup>‡</sup>	0.78 <sup>§</sup>	0.63 <sup>§</sup>
フロセミド	40 mg	850 mg	0.87 <sup>§</sup>	0.69 <sup>§</sup>
ニフェジピン	10 mg	850 mg	1.10 <sup>‡</sup>	1.08
プロプラノロール	40 mg	850 mg	1.01 <sup>‡</sup>	0.94
イブプロフェン	400 mg	850 mg	0.97 <sup>¶</sup>	1.01 <sup>¶</sup>
シメチジン	400 mg	850 mg	0.95 <sup>‡</sup>	1.01

\*メトホルミンおよび併用薬はすべて単回投与。

<sup>†</sup>AUC=AUC<sub>0-∞</sub>

<sup>‡</sup>AUC<sub>0-24</sub> 時間での報告

<sup>§</sup>算術平均の比、差の P 値 <0.05

<sup>¶</sup>算術平均の比

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、突然変異誘発、受胎能障害

#### アログリプチン及びメトホルミン塩酸塩

本剤に関するがん原性、突然変異誘発、受胎能障害に関する試験は実施されていない。以下のデータは、アログリプチンとメトホルミンで個別に実施された試験における所見に基づくものである。

#### アログリプチン

ラットに 75、400、800 mg/kg のアログリプチンを 2 年間経口投与した。75 mg/kg、すなわち最高推奨臨床用量である 25 mg の約 32 倍（AUC 曝露に基づく）までは、薬剤関連性の腫瘍は認められなかった。高用量（最高推奨臨床用量である 25 mg の約 308 倍）では、甲状腺 C 細胞腺腫と C 細胞癌の混合型がオスでは増加したが、メスでは増加しなかった。マウスに 50、150、300 mg/kg のアログリプチンを 2 年間、すなわち最高推奨臨床用量である 25 mg の約 51 倍まで（AUC 曝露に基づく）を投与した後、薬剤関連性の腫瘍は認められなかった。

マウスのリンパ腫細胞におけるネズミチフス菌と大腸菌によるエームス試験または細胞遺伝学的試験では、代謝活性の有無にかかわらず、アログリプチンに突然変異誘発性、染色体異常誘発性はなかった。アログリプチンは、*in vivo* のマウス小核試験において陰性であった。

ラットの受胎能試験において、500 mg/kg、すなわち臨床用量の約 172 倍（血漿曝露（AUC）に基づく）までは、アログリプチンによる初期胚発生、交配または受胎への悪影響はなかった。

#### メトホルミン塩酸塩

長期がん原性試験がラット（投与期間 104 週）とマウス（投与期間 91 週）で実施されており、投与量はそれぞれ 900 mg/kg と 1500 mg/kg まで（同用量を含む）であった。これらの用量は両方ともヒトの 1 日の最高推奨用量である 2000 mg の約 4 倍である（体表面積による比較に基づく）。マウスの雄でも雌でも、メトホルミンによる発がん性のエビデンスは得られていない。

い。同様に、ラットの雄で、メトホルミンによる腫瘍発生の可能性は認められていない。900 mg/kg を投与された雌のラットで、良性の子宮間質性ポリープの発症率が増加した。

以下の *in vitro* 試験でメトホルミンの突然変異誘発可能性のエビデンスはなかった。エームス試験（ネズミチフス菌）、遺伝子突然変異試験（マウスリンパ腫細胞）、染色体異常試験（ヒトリンパ球）。*in vivo* のマウス小核試験の結果も陰性であった。

メトホルミンを 600 mg/kg の用量で投与した際、雄または雌のラットの受胎能に、メトホルミンによる影響はなかった。この用量はヒトの 1 日の最高推奨用量の約 3 倍である（体表面積による比較に基づく）。

## 14 臨床成績

食事療法と運動療法のみ、メトホルミン単剤、メトホルミンとチアゾリジンジオンとの併用では血糖コントロールが不十分の 2 型糖尿病患者において、アログリプチンとメトホルミンの併用試験が実施されている。

本剤による臨床有効性試験は実施されていないが、本剤と、アログリプチンとメトホルミン錠の併用投与の生物学的同等性が示され、アログリプチンとメトホルミン併用の有効性が第 3 相有効性試験において示されている。

本剤の血糖コントロール効果を評価するために実施された 3 件の二重盲検プラセボまたは実薬対照臨床安全性・有効性試験に、合計 2095 名の 2 型糖尿病患者が無作為化された。試験薬を投与した患者の人種は、白人 69.2%、アジア人 16.3%、黒人 6.5%、その他 8.0%であった。民族分布はヒスパニックが 24.3%であった。患者全体の平均年齢は約 54.4 歳であった（範囲は 22 歳から 80 歳まで）。2 型糖尿病患者では、本剤の投与により、対照薬と比較して臨床的に意義がありかつ統計的に有意な A1C の改善があった。2 型糖尿病用薬の試験では典型的にみられるように、本剤による A1C 低下の平均は、ベースライン時の A1C 上昇の程度と関連があると考えられる。

### 食事療法と運動療法でコントロール不十分の 2 型糖尿病患者におけるアログリプチン及びメトホルミンの併用

26 週間二重盲検プラセボ対照試験において、食事療法と運動療法のみではコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者合計 784 名（平均ベースライン A1C=8.4%）が、以下の 7 つの投与群のうちの 1 つに無作為化された：プラセボ、メトホルミン塩酸塩 500 mg またはメトホルミン塩酸塩 1000 mg の 1 日 2 回、アログリプチン 12.5 mg の 1 日 2 回、アログリプチン 25 mg の 1 日 1 回、アログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 500 mg またはメトホルミン塩酸塩 1000 mg 併用の 1 日 2 回投与。2 つの併用投与群（アログリプチン 12.5 mg＋メトホルミン塩酸塩 500 mg とアログリプチン 12.5 mg＋メトホルミン塩酸塩 1000 mg）では、アログリプチンとメトホルミンの成分をそれぞれ個別に投与したレジメンと比較して、A1C（図 3）と FPG の有意な改善を得た（表 6）。併用投与群では、アログリプチン単独群またはメトホルミン単独群と比較して、食後 2 時間の血糖値（PPG）の改善が示された（表 6）。合計で、アログリプチン 12.5 mg＋メトホルミン塩酸塩 500 mg を投与された患者の 12%、アログリプチン 12.5 mg＋メトホルミン塩酸塩 1000 mg を投与された患者の 3%、アログリプチン 12.5 mg

を投与された患者の 17%、メトホルミン塩酸塩 500 mg を投与された患者の 23%、メトホルミン塩酸塩 1000 mg を投与された患者の 11%、プラセボを投与された患者の 39%で、追加治療が必要となった。

A1C の改善に性別、年齢、人種、ベースライン BMI の影響はなかった。体重減少の平均はメトホルミン単独群と、アログリプチンとメトホルミンの併用群とで同等であった。脂質効果に差はなかった。

**表 6. 2 型糖尿病患者におけるアログリプチン、メトホルミン単独投与、両剤併用投与の 26 週時の血糖パラメータ**

	プラセボ	アログリプチン 12.5 mg 1 日 2 回	メトホルミン 塩酸塩 500 mg 1 日 2 回	メトホルミン 塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回	アログリプチン 12.5 mg +メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回	アログリプチン 12.5 mg +メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回
<b>A1C (%)*</b>	<b>N=102</b>	<b>N=104</b>	<b>N=103</b>	<b>N=108</b>	<b>N=102</b>	<b>N=111</b>
ベースライン(平均)	8.5	8.4	8.5	8.4	8.5	8.4
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	0.1	-0.6	-0.7	-1.1	-1.2	-1.6
メトホルミンとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-	-	-	-	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.3)	-0.4 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.2)
アログリプチンとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-	-	-	-	-0.7 <sup>‡</sup> (-1.0, -0.4)	-1.0 <sup>‡</sup> (-1.3, -0.7)
A1C <7%を達成した患者の% (n/N) <sup>§</sup>	4% (4/102)	20% (21/104)	27% (28/103)	34% (37/108)	47% <sup>‡</sup> (48/102)	59% <sup>‡</sup> (66/111)
<b>FPG (mg/dL)*</b>	<b>N=105</b>	<b>N=106</b>	<b>N=106</b>	<b>N=110</b>	<b>N=106</b>	<b>N=112</b>
ベースライン(平均)	187	177	180	181	176	185
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	12	-10	-12	-32	-32	-46
メトホルミンとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-	-	-	-	20 <sup>‡</sup> (-33, -8)	-14 <sup>‡</sup> (-26, -2)
アログリプチンとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-	-	-	-	-22 <sup>‡</sup> (-35, -10)	-36 <sup>‡</sup> (-49, -24)
<b>食後 2 時間の血糖値 (mg/dL)<sup>¶</sup></b>	<b>N=26</b>	<b>N=34</b>	<b>N=28</b>	<b>N=37</b>	<b>N=31</b>	<b>N=37</b>
ベースライン(平均)	263	272	247	266	261	268
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	-21	-43	-49	-54	-58	-86 <sup>‡</sup>
メトホルミンとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-	-	-	-	-19 (-49, 11)	-32 <sup>‡</sup> (-58, -5)
アログリプチンとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-	-	-	-	-25 (-53, 3)	-43 <sup>‡</sup> (-70, -16)

\* 救援治療の必要な患者については、二重盲検試験薬の中止またはスルホニルウレア剤による救援治療の前に、試験における最終観察を使用した Intent-to-treat 集団の解析

<sup>†</sup> 最小二乗平均を治療、地理的地域、ベースライン値により調整

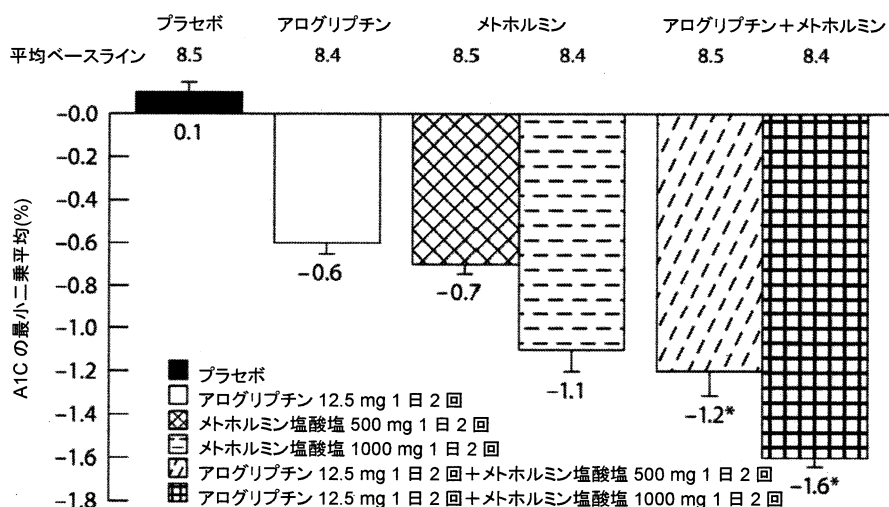
<sup>‡</sup> メトホルミンおよびアログリプチン単独と比較して P<0.05

<sup>§</sup> ロジスティック回帰を用いて比較

<sup>¶</sup> 26 週目に入手したデータを使用した Intent-to-treat 集団の解析



図 3. アログリプチン、メトホルミン単独、アログリプチン及びメトホルミン併用投与の 26 週目におけるベースライン A1C からの変化



救済治療が必要な患者については、二重盲検試験薬の中止またはスルホニルウレア剤による救済治療の前に、試験における最終観察を使用した Intent-to-treat 集団の解析

\*メトホルミンおよびアログリプチン単独と比較して  $P < 0.001$

### メトホルミン単独ではコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者におけるアログリプチン及びメトホルミンの併用

26 週間二重盲検プラセボ対照試験において、すでにメトホルミンを投与されている患者合計 527 名（平均ベースライン A1C=8%）が、アログリプチン 12.5 mg、アログリプチン 25 mg、プラセボの 1 日 1 回投与に無作為化された。投与期間中、患者はメトホルミン塩酸塩の安定用量（1 日投与量の中央値=1700 mg）を維持した。アログリプチン 25 mg とメトホルミンとの併用では、26 週目の A1C と FPG において、プラセボと比較して統計的に有意なベースラインからの改善が得られた（表 7）。合計で、アログリプチン 25 mg を投与された患者の 8% とプラセボを投与された患者の 24% で、追加治療が必要となった。A1C の改善に性別、年齢、人種、ベースライン BMI、ベースラインのメトホルミン投与量の影響はなかった。

体重減少の平均は、アログリプチン 25 mg またはプラセボをメトホルミンと併用した場合で同等であった。脂質効果に差はなかった。

表 7. メトホルミンの追加併用治療としてのアログリプチンのプラセボ対照試験における 26 週時の血糖パラメータ\*

	アログリプチン 12.5 mg +メトホルミン	プラセボ +メトホルミン
<b>A1C (%)</b>	<b>N=203</b>	<b>N=103</b>
ベースライン(平均)	7.9	8.0
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	-0.6	-0.1
プラセボとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-0.5 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.3)	-
A1C ≤7%を達成した患者の% (n/N) <sup>‡</sup>	44% (92/207) <sup>‡</sup>	18% (19/104)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N=204</b>	<b>N=104</b>
ベースライン(平均)	172	180
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	-17	0
プラセボとの差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-17 <sup>‡</sup> (-26, -9)	-

\*試験における最終観察を使用した Intent-to-treat 集団の解析

<sup>†</sup>最小二乗平均を治療、ベースライン値、地理的地域、ベースラインのメトホルミン投与量で調節<sup>‡</sup>プラセボと比較して p<0.001

### メトホルミン及びピオグリタゾンの併用でコントロールが不十分な 2 型糖尿病におけるアログリプチンの追加併用 治療

52 週間実薬対照試験において、現在の投与レジメンであるピオグリタゾン 30 mg とメトホルミンではコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者合計 803 名（ベースライン A1C の平均＝8.2%）が、単盲検プラセボによる 4 週間の run-in 期間後に、アログリプチン 25 mg 1 日 1 回の追加、ピオグリタゾン 30 mg から 45 mg までの漸増のいずれかに無作為化された。患者はメトホルミン塩酸塩の安定用量（1 日投与量の中央値＝1700 mg）を維持した。52 週の治療期間中に事前に設定された高血糖治療目標に達しなかった患者は、追加治療を受けた。

ピオグリタゾンとメトホルミンの併用において、アログリプチン 25 mg は 26 週目と 52 週目で、ピオグリタゾンの 30 mg から 45 mg までの漸増と比較して、A1C と FPG の低下において統計的に優れていることが示された（表 8）。合計で、アログリプチン 25 mg をピオグリタゾン 30 mg およびメトホルミンと併用した投与群の患者の 11%、ピオグリタゾン漸増とメトホルミンを併用した投与群の患者の 22%で、追加治療が必要となった。A1C の改善に性別、年齢、人種、ベースライン BMI の影響はなかった。

体重増加の平均は、両投与群で同等であった。脂質効果に差はなかった。

表 8. メトホルミンとピオグリタゾンへの追加併用治療としてのアログリプチンの実薬対照試験における 52 週時の血糖パラメータ\*

	アログリプチン 25 mg +ピオグリタゾン 30 mg +メトホルミン	ピオグリタゾン 45 mg +メトホルミン
<b>A1C (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=394</b>
ベースライン(平均)	8.2	8.1
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	-0.7	-0.3
ピオグリタゾン 45 mg+メトホルミン との差* (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-0.4 <sup>‡</sup> (-0.5, -0.3)	-
A1C ≤7%を達成した患者の%(n/N)	33% (134/404) <sup>§</sup>	21% (85/399)
<b>FPG (mg/dL)<sup>‡</sup></b>	<b>N=399</b>	<b>N=396</b>
ベースライン(平均)	162	162
ベースラインからの変化 (調整平均 <sup>†</sup> )	-15	-4
ピオグリタゾン 45 mg+メトホルミン との差 (調整平均 <sup>†</sup> と 95%信頼区間)	-11 <sup>§</sup> (-16, -6)	-

\*試験における最終観察を使用した Intent-to-treat 集団の解析

<sup>†</sup>最小二乗平均を治療、ベースライン値、地理的地域、ベースラインのメトホルミン投与量で調節

<sup>‡</sup>メトホルミン+ピオグリタゾンに対して非劣性および統計的に優性(有意水準 0.025 で片側検定)

<sup>§</sup>ピオグリタゾン 45 mg+メトホルミンと比較して p<0.001

## 16 供給方法/保管と取扱い

本錠剤は以下の含量と包装で入手できる。

12.5 mg/500 mg 錠：微黄色、楕円形のフィルムコーティング錠。片面に“12.5/500”、その裏面に“322M”と刻印。以下の包装で入手できる。

NDC 64764-335-60      60 錠入りボトル  
NDC 64764-335-80      180 錠入りボトル  
NDC 64764-335-77      500 錠入りボトル

12.5 mg/1000 mg 錠：微黄色、楕円形のフィルムコーティング錠。片面に“12.5/1000”、その裏面に“322M”と刻印。以下の包装で入手できる。

NDC 64764-337-60      60 錠入りボトル  
NDC 64764-337-80      180 錠入りボトル  
NDC 64764-337-77      500 錠入りボトル

### 保管

25°C (77°F) で保管すること。温度逸脱は 15°C から 30°C まで (59°F から 86°F まで) 許容 [米国薬局方 Controlled Room Temperature 参照]。容器は密栓すること。

## 17 患者カウンセリング情報

FDA 承認の患者用ラベル（Medication Guide）参照。

### 17.1 指導事項

- 患者に対し、本剤の潜在的リスクと有益性について説明すること。
- 患者に対し、乳酸アシドーシスのリスク、症状、乳酸アシドーシスが発現しやすくなる状態（警告と使用上の注意（5.1）に記載）について説明する。説明のつかない過換気、筋肉痛、倦怠感、異常な傾眠、その他の非特異的な症状が発現した場合、速やかに本剤を中止し、直ちに担当の医療関係者に連絡するように患者に指示する。ある用量レベルで患者が安定したときには、メトホルミンの投与初期によく見られる胃腸症状の再発の可能性は低い。時間がたって発現した胃腸症状は乳酸アシドーシスまたはその他の重篤な疾患によるものである可能性がある。
- 患者に対し、アログリプチン使用中の急性膵炎が報告されていることを説明する。急性膵炎の特徴的症状は、持続的で重度、時に背部への放散痛を伴う腹痛（嘔吐の併発の有無を問わない）であることを説明する。持続する重度の腹痛が発現した場合、直ちに本剤を中止し、担当の医師に連絡するよう患者に指導する。
- 患者に対し、アログリプチンとメトホルミンを使用中のアレルギー反応が報告されていることを説明する。アレルギー反応の症状（皮疹、蕁麻疹、呼吸や嚥下の困難を引き起こすことのある顔面、口唇、舌、咽喉の腫脹を含む）が発現した場合、本剤を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導する。
- 患者に対し、アログリプチン使用中の肝損傷（時に死に至る）の市販後症例が報告されていることを説明する。肝損傷の徴候または症状が発現した場合、本剤を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導する。
- 本剤投与時は、腎機能と血液学的パラメータの定期検査が重要であることを患者に説明する。
- 本剤投与中は、患者に対し、急性、慢性に関わらず過度のアルコール摂取に関して注意を与える。
- 患者に対し、低血糖症が発現することがある（特に、本剤と併用してインスリン分泌促進剤またはインスリンを使用する場合）ことを説明すること。低血糖症のリスク、症状、適切な管理について説明すること。
- 本剤は 1 日 2 回の処方通りでのみ服用するよう患者に指導すること。本剤は食物とともに服用する。服用を 1 回忘れた場合、次の投与時に倍の用量を服用しないように指示する。
- 錠剤を割ってはならないことを患者に説明する。

本剤の投与開始前には患者用ガイド（Medication Guide）を読み、再調剤されるたびに再読するよう患者に指導すること。異常な症状が発現し、また症状が持続もしくは悪化した場合は、担当の医療提供者に通知するよう患者に指導すること。

改訂：2013 年 6 月

ALM143P R3

**MEDICATION GUIDE****KAZANO（カザーノ）  
（アログリプチンとメトホルミン塩酸塩）  
錠剤**

本剤の服用を開始する前、および再調剤されたときには、この患者用ガイド（Medication Guide）をよく読んでください。新しい情報が含まれている場合があります。この情報は、あなたの病状や治療についての担当医の診察に代わるものではありません。本剤についてご質問があれば、担当の医師または薬剤師にお尋ねください。

**KAZANO について知っておくべき最も重要な情報は何か？**

本剤は、以下のような重篤な副作用を引き起こすことがあります。

1. **乳酸アシドーシス。**本剤に含まれる薬剤の 1 つであるメトホルミンは、乳酸アシドーシス（血中への酸の蓄積）と呼ばれる、まれですが重篤で、死亡の原因となることもある状態を引き起こすことがあります。乳酸アシドーシスは医学的緊急状態であり、病院で治療を受けなければなりません。

乳酸アシドーシスの次のような症状があれば、本剤の服用を中止し、すぐに担当医を呼んでください。

- ひどい脱力感または疲労感がある
- 異常な（普通でない）筋肉痛がある
- 呼吸障害がある
- 睡眠が異常、または通常より長い
- 悪心と嘔吐、または下痢を伴う、説明できない胃や腸の異常がある
- 冷感（特に腕と下肢）がある
- めまい感、または頭部のふらふら感がある
- 心拍が遅い、または不規則である

次のような状態があれば、本剤による乳酸アシドーシスを発現する可能性が高くなります。

- 腎臓に問題がある。腎臓が適切に機能していない方は、本剤を服用しないでください
- 肝臓に問題がある
- 薬剤による治療を必要とするうっ血性心不全がある
- 多量のアルコールを（かなり頻繁に、または短時間の「宴会などで」）飲む
- 脱水状態（体内の水分を多量に失うこと）。発熱、嘔吐、下痢を患っているときに起こることがあります。また、脱水状態は活動や運動で多量の汗をかいたときや、水分を十分に摂取しなかったときにも起こることがあります
- 注射用染色剤や造影剤を使用する特定の X 線検査を受ける
- 外科手術を受ける
- 心臓発作、重度の感染症、脳卒中がある

2. **膵臓の炎症（膵炎）。**本剤に含まれる薬剤の 1 つであるアログリプチンは膵炎を引き起

こすことがあり、重度に至ることがあります。

特定の病状により、膵炎が発現しやすくなります。

#### 本剤の服用を開始する前に：

あなたが次に示すような状態をこれまでに発現したことがあれば、担当医に伝えてください。

- 膵炎
- 胆嚢内の結石（胆石）
- アルコール症の既往
- 腎臓の問題
- 肝臓の問題

胃のあたり（腹部）に、重度で消失しない痛みがある場合、本剤の服用を中止し、すぐに担当医の診察を受けてください。痛みは腹部から背部へ向かうように感じる場合があります。痛みには嘔吐が伴うこともあれば、伴わないこともあります。このような痛みは膵炎の症状である可能性があります。

#### KAZANO とは何ですか？

- 本剤は、アログリプチン（NESINA）とメトホルミン塩酸塩という 2 種類の糖尿病用処方薬を含有しています。
- 本剤は、2 型糖尿病を有する成人において、血糖（グルコース）コントロールの改善のため、食事療法と運動療法とともに使用される処方せん医薬品です。
- 本剤は 1 型糖尿病を有する方のための薬剤ではありません。
- 本剤は糖尿病性ケトアシドーシス（血中または尿中のケトンの増加）を有する人のための薬剤ではありません。

本剤が 18 歳未満の小児において安全であり有効であるかどうかは不明です。

#### KAZANO を服用すべきでないのはどのような人ですか？

あなたが次のような状態にあれば、本剤を服用しないでください。

- 腎臓に問題がある
- 代謝性アシドーシスと呼ばれる状態にある、または糖尿病性ケトアシドーシス（血中または尿中のケトンの増加）を起こしたことがある
- X 線検査のために染色剤の注射や造影剤を投与される予定がある場合、本剤を短時間中止する必要があります。本剤をいつ中止し、いつ再開するかについて、担当医に相談してください。
- アログリプチン（NESINA）、メトホルミン、または本剤の成分中のいずれかに対するアレルギーがある、またはアログリプチン、メトホルミンに対する重篤なアレルギー（過敏症）反応を起こしたことがある。この患者用ガイドの最後にある本剤の全成分リストをご覧ください。

本剤に対する重篤なアレルギー反応の症状には次のようなものがあります。

- 顔面、口唇、のど、皮膚のその他の部位の腫脹
- 嚥下困難、呼吸困難
- 皮膚が盛り上がり、赤くなる部分がある（蕁麻疹）

- 皮膚の発疹、かゆみ、かさつき、剥離

これらの症状のいずれかがあれば、本剤の服用を中止し、すぐに担当医に連絡するか、最寄りの病院の救急治療室を受診してください。

#### **KAZANO の投与前および投与中に、担当医に報告しなければならないことは何ですか？**

あなたが次のような状態にあれば、本剤の服用前に医師に報告してください。

- 膵臓の炎症（膵炎）を起こしている、または起こしたことがある
- 腎臓または肝臓に問題がある
- 心臓の異常（うっ血性心不全を含む）がある
- 80 歳を超えている場合、腎臓を検査して正常でなければ、本剤を服用しないでください。
- アルコールをかなり頻繁に摂取する、または短時間の「宴会などで」多量に飲む
- その他の病状がみられる
- 妊娠している、またはその予定がある。本剤が胎児に悪影響をあたえるか否かは不明です。妊娠している、またはその予定がある場合、血糖コントロールのための最善の方法について担当医に相談してください。
- 授乳中である、またはその予定がある。本剤が乳汁中に移行するか否かは不明です。本剤を服用中の場合、最善の授乳方法について担当医に相談してください。

処方箋薬、非処方箋薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含め、服用しているすべての薬剤を担当医に報告してください。服用している薬剤を知っておいてください。服用している薬剤のリストを携帯し、新たな薬剤を開始する前に担当の医師または薬剤師に見せてください。

本剤は他の薬剤の作用に影響を与えることがあり、他の薬剤が本剤の作用に影響を与えることもあります。他の種類の薬剤を開始または中止する前に、担当医に連絡してください。

#### **KAZANO はどのように服用したらよいのですか？**

- 本剤は担当医の指示に従って服用してください。
- 本剤は 1 日 2 回服用してください。
- 本剤は食物とともに服用してください。胃の不調を起こす可能性を低くするためです。
- 飲み込む前に本錠剤を砕いたり割ったりしないでください。
- 血糖コントロールのため、担当医が本剤の投与量を変更することがあります。担当医から指示されない限り、投与量を変更しないでください。
- 服薬を忘れた場合、思い出したらすぐに服用してください。次の服用時まで思い出さなかった場合、服用しなかった分は新たに服用せず、決められたスケジュールで次の分を服用してください。同時に 2 回分服用することはしないでください。
- 本剤を多く服用してしまった場合、担当医に連絡するか、最寄りの病院の救急治療室をすぐに受診してください。
- 発熱、感染、事故、外科手術など、体にストレスがある場合、糖尿病用薬の投与量の変更が必要になることがあります。担当医にすぐに連絡してください。
- 食事療法および運動療法のプログラムは継続し、担当医の指示通り血糖をチェックしてください。
- 本剤を開始する前、および服用中に適宜、担当医が血液検査を行うことがあります。どの程度良好に腎臓が機能しているかについての血液検査結果に基づき、担当医が本剤の服用の中止を要請することがあります。



- 担当医は、血糖値、ヘモグロビン A1C を含む定期的な血液検査であなたの糖尿病をチェックします。

**KAZANO の副作用として起こり得るのはどんなものがありますか？**

本剤は次のような重篤な副作用を引き起こすことがあります。

- 「KAZANO について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照してください。
- 次のようなアレルギー（過敏症）反応
  - 顔面、口唇、のど、皮膚のその他の部位の腫脹
  - 嚥下困難、呼吸困難
  - 皮膚が盛り上がり、赤くなる部分がある（蕁麻疹）
  - 皮膚の発疹、かゆみ、かさつき、剥離
 これらの症状があれば、本剤の服用を中止し、すぐに担当医に連絡してください。
- **肝臓の異常。** 次のような症状があれば、すぐに担当医に連絡してください。
  - 悪心、嘔吐
  - 胃痛
  - 異常な、または説明のつかない疲労感
  - 食欲喪失
  - 暗色尿
  - 皮膚または眼の白目部分が黄色くなる
- **血糖低下（低血糖症）。** 本剤を、スルホニルウレア剤、インスリンなど、血糖を低下させる可能性がある他の薬剤と併用した場合、血糖低下のリスクが高くなります。本剤を服用中はスルホニルウレア剤、インスリンの投与量の減量が必要になることがあります。血糖低下の症状があれば血糖をチェックし、低い場合は治療を受け、担当医に連絡してください。血糖低下の徴候と症状は次の通りです。
  - ・ 体の揺れ、びくびく感      ・ 頭痛
  - ・ 発汗                              ・ 気分の変化
  - ・ 心拍が早くなる              ・ 錯乱
  - ・ 視覚の変化                    ・ めまい感
  - ・ 空腹

本剤で最もよく起こる副作用は次の通りです。

- 風邪に似た症状（上気道感染）
- 鼻詰まりまたは鼻汁、および喉の痛み
- 下痢
- 血圧の上昇
- 頭痛
- 背中での痛み
- 尿路感染

本剤を食物とともに服用することで、メトホルミンの副作用として通常投与初期によく起こる胃の副作用が緩和されます。通常これは投与初期に起こります。説明のつかない胃の異常があれば、担当医に報告してください。服用中であつ投与開始からかなり経過して起こった胃の異常は、より重篤な状態の徴候である可能性があります。

気になる副作用、または消失しない副作用があれば、担当医に報告してください。

本剤の副作用として可能性があるものはこれですべてではありません。さらに詳しい情報については、担当の医師または薬剤師にお尋ねください。

副作用についての医学的助言については担当医に連絡してください。ご自身で副作用を FDA に報告することができます (1-800-FDA-1088)。

#### **KAZANO はどのように保管したらよいですか？**

- 本剤は室温で保管してください (68°F から 77°F/20°C から 25°C)。
- 本剤の容器は堅く閉めてください。

本剤およびすべての薬剤は、子供の手の届かないところに置いてください。

#### **本剤の安全で有効な使用についての一般情報**

薬剤は時に、患者用ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方目的ではない状態のために本剤を服用しないでください。他の人にあなたと同じ症状があったとしても、その人に本剤を譲渡しないでください。本剤が有害となることがあります。

この患者用ガイドは本剤について最も重要な情報をまとめたものです。さらに詳しい情報が必要な場合、担当医に相談してください。医療専門家用に記載された本剤の情報について担当の医師または薬剤師に尋ねることができます。

さらに詳しい情報については、サイト [www.kazano.com](http://www.kazano.com) をご覧いただくか、1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) に電話してください。

#### **KAZANO の成分は何ですか？**

有効成分：アログリプチンとメトホルミン塩酸塩

添加剤：マンニトール、微結晶性セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム。錠剤はヒプロメロース 2910、タルク、二酸化チタン、黄色三二酸化鉄によるフィルムコーティング錠です。

この患者用ガイドは米国食品医薬品局による承認を受けています。

作成者：

**Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**  
Deerfield, IL 60015

改訂：2013 年 6 月

KAZANO と NESINA は、米国特許商標局に登録された武田薬品株式会社の商標であり、Takeda Pharmaceuticals America, Inc. がライセンスの下で使用しています。

©2013 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

ALM143P R3