Vipdomet 12.5 mg/1000 mg film coated tablets

Summary of Product Characteristics Updated 29-Jan-2015 | Takeda UK Ltd

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. Name of the medicinal product

Vipdomet 12.5 mg/1000 mg film-coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each tablet contains alogliptin benzoate equivalent to 12.5 mg alogliptin and 1000 mg metformin hydrochloride.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet (tablet).

Pale yellow, oblong (approximately 22.3 mm long by 10.7 mm wide), biconvex, film-coated tablets with "12.5/1000" debossed on one side and "322M" debossed on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Vipdomet is indicated in the treatment of adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus:

• as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients, inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone, or those already being treated with the combination of alogliptin and metformin.

• in combination with pioglitazone (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and pioglitazone.

• in combination with insulin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.

4.2 Posology and method of administration

Posology

For the different dose regimens Vipdomet is available in strengths of 12.5 mg/850 mg and 12.5 mg/1000 mg film-coated tablets

Adults (≥ 18 years old)

The dose of Vipdomet should be individualised on the basis of the patient's current treatment regimen.

For patients inadequately controlled on the maximal tolerated dose of metformin hydrochloride alone, the recommended dose is one tablet of 12.5 mg/850 mg or 12.5 mg/1,000 mg twice daily, corresponding to 25 mg alogliptin plus 1,700 mg or 2,000 mg metformin hydrochloride daily, depending on the dose of metformin hydrochloride already being taken.

For patients inadequately controlled on dual therapy with a maximal tolerated dose of metformin and pioglitazone, the dose of pioglitazone should be maintained, and Vipdomet administered concomitantly; alogliptin should be dosed at 12.5 mg twice daily (25 mg total daily dose) and metformin hydrochloride at a similar dose (either 850 mg or 1000 mg twice daily) to that already being taken.

Caution should be exercised when alogliptin is used in combination with metformin and a thiazolidinedione as an increased risk of hypoglycaemia has been observed with this triple therapy (see section 4.4). In case of hypoglycaemia, a lower dose of the thiazolidinedione or metformin may be considered.

For patients switching from separate tablets of alogliptin and metformin (as dual therapy or as part of triple therapy with insulin), both alogliptin and metformin should be dosed at the total daily dose already being taken; the individual dose of alogliptin should be halved as it will be taken twice daily whilst the dosing of metformin should remain unchanged.

For patients inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of metformin, the dose of Vipdomet should provide alogliptin dosed at 12.5 mg twice daily (25 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken.

A lower dose of insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

The maximum recommended daily dose of 25 mg alogliptin should not be exceeded.

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)

No dose adjustment is necessary based on age. However, dosing of alogliptin should be conservative in patients with advanced age due to the potential for decreased renal function in this population

Renal impairment

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 60 mL/min), no dose adjustment of Vipdomet is necessary (see section 5.2).

As Vipdomet contains metformin, it must not be used in patients with moderate or severe renal impairment or end-stage renal disease requiring dialysis (creatinine clearance < 60 mL/min) (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Appropriate assessment of renal function is recommended prior to initiation of Vipdomet and at regular intervals thereafter (see section 4.4).

Hepatic impairment

Vipdomet should not be used in patients with hepatic impairment (see sections 4.3 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Vipdomet in children and adolescents < 18 years old have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Vipdomet should be taken twice daily because of the pharmacokinetics of its metformin component. It should also be taken with meals to reduce the gastrointestinal adverse reactions associated with metformin. The tablets should be swallowed whole with water.

If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken at the same time. In that case, the missed dose should be skipped.

4.3 Contraindications

• Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1 or history of a serious hypersensitivity reaction, including anaphylactic reaction, anaphylactic shock, and angioedema, to any dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor (see sections 4.4 and 4.8)

• Diabetic ketoacidosis, diabetic pre-coma

• Moderate and severe renal impairment and end-stage renal disease (creatinine clearance < 60 mL/min; see section 4.4)

• Acute conditions with the potential to alter renal function such as:

o dehydration

o severe infection

o shock

• Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia (see section 4.4) such as:

o cardiac or respiratory failure

o recent myocardial infarction

o shock

• Hepatic impairment (see section 4.4)

• Acute alcohol intoxication, alcoholism (see sections 4.4 and 4.5)

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Vipdomet should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus. Vipdomet is not a substitute for insulin in insulin -requiring patients.

Lactic acidosis

Lactic acidosis is a very rare, but serious (high mortality in the absence of prompt treatment), metabolic complication that can occur due to metformin accumulation. Reported cases of lactic acidosis in patients on metformin have

occurred primarily in diabetic patients with significant renal failure. The incidence of lactic acidosis can and should be reduced by also assessing other associated risk factors such as poorly controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting, excessive alcohol intake, hepatic impairment and any conditions associated with hypoxia.

Diagnosis

A diagnosis of lactic acidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as muscle cramps and/or abdominal pain and/or severe asthenia. Lactic acidosis is further characterised by acidotic dyspnoea and hypothermia followed by coma. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH, plasma lactate levels above 5 mmol/L, an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio. If metabolic acidosis is suspected, treatment with Vipdomet should be discontinued and the patient hospitalised immediately (see section 4.9).

Renal function

Alogliptin and metformin are substantially excreted by the kidney. The risk of metformin-related lactic acidosis increases with the degree of renal impairment, therefore, serum creatinine concentrations should be determined (and corresponding estimated glomerular filtration rate or creatinine clearance estimated) before initiating treatment and regularly thereafter:

• at least once a year in patients with normal renal function

• at least two to four times a year in patients with serum creatinine levels at the upper limit of normal and in elderly patients

Decreased renal function in elderly patients is frequent and asymptomatic. Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating antihypertensive or diuretic therapy or when starting treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID).

Vipdomet is not recommended for use in patients with moderate and severe renal impairment and end-stage renal disease (creatinine clearance < 60 mL/min)(see section 4.3).

Hepatic impairment

Alogliptin has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score >9) and is, therefore, not recommended for use in such patients (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Surgery

As Vipdomet contains metformin, treatment should be discontinued 48 hours before elective surgery with general, spinal or epidural anaesthesia. Treatment should not usually be resumed earlier than 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

Administration of iodinated contrast agents

The intravascular administration of iodinated contrast agents in radiological studies can lead to renal failure which has been associated with lactic acidosis in patients receiving metformin. Therefore, Vipdomet should be discontinued prior to, or at the time of, the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal (see section 4.5).

Use with other antihyperglycaemic medicinal products and hypoglycaemia

Insulin is known to cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia when this medicinal product is used in combination with Vipdomet (see section 4.2).

Due to the increased risk of hypoglycaemia in combination with pioglitazone, a lower dose of pioglitazone may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia when this drug is used in combination with Vipdomet (see section 4.2).

Combinations not studied

Vipdomet should not be used in combination with a sulphonylurea, as the safety and efficacy of this combination have not been fully established.

Change in clinical status of patients with previously controlled type 2 diabetes mellitus

As Vipdomet contains metformin, any patient with type 2 diabetes mellitus previously well controlled on Vipdomet who develops laboratory abnormalities or clinical illness (especially vague and poorly defined illness) should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis. Evaluation should include serum electrolytes and ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate, pyruvate and metformin levels. If acidosis of either form occurs, Vipdomet must be stopped immediately and other appropriate corrective measures initiated.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions, angioedema and exfoliative skin conditions including Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme have been observed for DPP-4 inhibitors and have been

spontaneously reported for alogliptin in the post-marketing setting. In clinical studies of alogliptin, anaphylactic reactions were reported with a low incidence.

Acute pancreatitis

Use of DPP-4 inhibitors has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. In a pooled analysis of the data from 13 studies, the overall rates of pancreatitis reports in patients treated with 25 mg alogliptin, 12.5 mg alogliptin, active control or placebo were 2, 1, 1 or 0 events per 1,000 patient years, respectively. In the cardiovascular outcomes study the rates of pancreatitis reports in patients treated with alogliptin or placebo were 3 or 2 events per 1,000 patient years, respectively. There have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis in the post-marketing setting. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain, which may radiate to the back. If pancreatitis is suspected, Vipdomet should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, Vipdomet should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

Hepatic effects

Postmarketing reports of hepatic dysfunction including hepatic failure have been received. A causal relationship has not been established. Patients should be observed closely for possible liver abnormalities. Obtain liver function tests promptly in patients with symptoms suggestive of liver injury. If an abnormality is found and an alternative etiology is not established, consider discontinuation of alogliptin treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration of 100 mg alogliptin once daily and 1,000 mg metformin hydrochloride twice daily for 6 days in healthy subjects had no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of alogliptin or metformin.

Specific pharmacokinetic drug interaction studies have not been performed with Vipdomet. The following section outlines the interactions observed with the individual components of Vipdomet (alogliptin/metformin) as reported in their respective Summary of Product Characteristics.

Effects of other medicinal products on alogliptin

Alogliptin is primarily excreted unchanged in the urine and metabolism by the cytochrome (CYP) P450 enzyme system is negligible (see section 5.2). Interactions with CYP inhibitors are thus not expected and have not been shown.

Results from clinical interaction studies also demonstrate that there are no clinically relevant effects of gemfibrozil (a CYP2C8/9 inhibitor), fluconazole (a CYP2C9 inhibitor), ketoconazole (a CYP3A4 inhibitor), cyclosporine (a p-glycoprotein inhibitor), voglibose (an alpha-glucosidase inhibitor), digoxin, metformin, cimetidine, pioglitazone or atorvastatin on the pharmacokinetics of alogliptin.

Effects of alogliptin on other medicinal products

In vitro studies suggest that alogliptin does not inhibit nor induce CYP 450 isoforms at concentrations achieved with the recommended dose of 25 mg alogliptin (see section 5.2). Interaction with substrates of CYP 450 isoforms are thus not expected and have not been shown. In studies *in vitro*, alogliptin was found to be neither a substrate nor an inhibitor of key transporters associated with drug disposition in the kidney: organic anion transporter-1, organic anion transporter-3 or organic cationic transporter-2 (OCT2). Furthermore, clinical data do not suggest interaction with p-glycoprotein inhibitors or substrates.

In clinical studies, alogliptin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of caffeine, (R)-warfarin, pioglitazone, glyburide, tolbutamide, (S)-warfarin, dextromethorphan, atorvastatin, midazolam, an oral contraceptive (norethindrone and ethinyl oestradiol), digoxin, fexofenadine, metformin, or cimetidine, thus providing *in vivo* evidence of a low propensity to cause interaction with substrates of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glycoprotein, and OCT2.

In healthy subjects, alogliptin had no effect on prothrombin time or International Normalised Ratio (INR) when administered concomitantly with warfarin.

Combination of alogliptin with other anti-diabetic medicinal products

Results from studies with metformin, pioglitazone (thiazolidinedione), voglibose (alpha-glucosidase inhibitor) and glyburide (sulphonylurea) have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions.

Interactions with metformin

Combinations not recommended

Alcohol

There is increased risk of lactic acidosis in acute alcohol intoxication (particularly in the case of fasting, malnutrition or hepatic impairment) due to the metformin component (see section 4.4). Consumption of alcohol and medicinal products containing alcohol should be avoided.

Cationic medicinal products

Cationic substances that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine) may interact with metformin by competing for common renal tubular transport systems. A study conducted in seven normal healthy volunteers showed that cimetidine (400 mg twice daily) increased metformin systemic exposure (area under the curve, AUC) by 50% and C_{max} by 81%. Therefore, close monitoring of glycaemic control, dose adjustment within the recommended posology and changes in diabetic treatment should be considered when cationic medicinal products that are eliminated by renal tubular secretion are co-administered.

Iodinated contrast agents

The intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to renal failure resulting in metformin accumulation and a risk of lactic acidosis. Therefore, Vipdomet should be discontinued prior to, or at the time of, the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal (see section 4.4).

Combination requiring precautions for use

Medicinal products with intrinsic hyperglycaemic activity

Glucocorticoids (given by systemic and local routes), beta-2-agonists and diuretics (see also section 4.4) have intrinsic hyperglycaemic activity. The patient should be informed and more frequent blood glucose monitoring performed, especially at the beginning of treatment with such medicinal products. If necessary, the dose of Vipdomet should be adjusted during therapy with the other medicinal product and upon its discontinuation.

ACE inhibitors

Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors may decrease blood glucose levels. If necessary, the dose of Vipdomet should be adjusted during therapy with the other medicinal product and upon its discontinuation.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of Vipdomet in pregnant women. Studies in pregnant rats with alogliptin plus metformin as combination treatment have shown reproductive toxicity at approximately 5-20 times (for metformin and alogliptin respectively) the human exposure at the recommended dose.

Vipdomet should not be used during pregnancy.

Risk related to alogliptin

There are no data from the use of alogliptin in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Risk related to metformin

A limited amount of data from the use of metformin in pregnant women does not indicate an increased risk of congenital abnormalities. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant doses (see section 5.3).

Breast-feeding

No studies in lactating animals have been conducted with the combined active substances of Vipdomet. In studies performed with the individual active substances, both alogliptin and metformin were excreted in the milk of lactating rats. It is unknown whether alogliptin is excreted in human milk. Metformin is excreted in human milk in small amounts. A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Vipdomet therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of Vipdomet on fertility in humans has not been studied. No adverse effects on fertility were observed in animal studies conducted with alogliptin or with metformin (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vipdomet has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia especially when used in combination with insulin or pioglitazone.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Clinical studies conducted to support the efficacy and safety of Vipdomet involved the co-administration of alogliptin and metformin as separate tablets. However, the results of bioequivalence studies have demonstrated that Vipdomet film-coated tablets are bioequivalent to the corresponding doses of alogliptin and metformin co-administered as separate tablets.

The information provided is based on a total of 7,150 patients with type 2 diabetes mellitus, including 4,201 patients treated with alogliptin and metformin, who participated in 7 phase 3 double-blind, placebo- or active-controlled clinical studies. These studies evaluated the effects of co-administered alogliptin and metformin on glycaemic control and their safety as initial combination therapy, as dual therapy in patients initially treated with metformin alone, and as add -on therapy to a thiazolidinedione or insulin.

The safety profile of co-administered alogliptin and metformin was consistent with that of the individual components as demonstrated in clinical trials for alogliptin and from the comprehensive data available for metformin. As such, the following section outlines the adverse reactions of the individual components of Vipdomet (alogliptin/metformin) as reported in their respective Summary of Product Characteristics.

Alogliptin

The information provided is based on a total of 9,405 patients with type 2 diabetes mellitus, including 3,750 patients treated with 25 mg alogliptin and 2,476 patients treated with 12.5 mg alogliptin, who participated in one phase 2 or 12 phase 3 double-blind, placebo- or active-controlled clinical studies. In addition, a cardiovascular outcomes study with 5,380 patients with type 2 diabetes mellitus and a recent acute coronary syndrome event was conducted with 2,701 randomised to alogliptin and 2,679 randomised to placebo. These studies evaluated the effects of alogliptin on glycaemic control and its safety as monotherapy, as initial combination therapy with metformin or a thiazolidinedione, and as add-on therapy to metformin, or a sulphonylurea, or a thiazolidinedione (with or without metformin or a sulphonylurea), or insulin (with or without metformin).

In a pooled analysis of the data from 13 studies, the overall incidences of adverse events, serious adverse events and adverse events resulting in discontinuation of therapy were comparable in patients treated with 25 mg alogliptin, 12.5 mg alogliptin, active-control or placebo. The most common adverse reaction in patients treated with 25 mg alogliptin was headache.

The safety of alogliptin between the elderly (≥ 65 years old) and non-elderly (< 65 years old) was similar.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from available data).

Alogliptin

In the pooled pivotal phase 3 controlled clinical trials of alogliptin as monotherapy and as add-on combination therapy, involving 5,659 patients, the observed adverse reactions are listed below (Table 1).

Table 1: Adverse reactions observed in pooled pivotal phase 3 controlled clinical studies

System Organ Class	**Frequency of adverse reactions**
Adverse reaction	
Infections and infestations	
Upper respiratory tract infections	Common
Nasopharyngitis	Common
Nervous system disorders	
Headache	Common
Gastrointestinal disorders	
Abdominal pain	Common
Gastroesophageal reflux disease	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Pruritus	Common
Rash	Common

Alogliptin/metformin

In the pooled pivotal phase 3 controlled clinical trials of alogliptin as add-on combination therapy to metformin, involving 7,151 patients, the observed adverse reactions are listed below (Table 2).

Table 2: Adverse reactions observed in pooled pivotal phase 3 controlled clinical studies	
System Organ Class	**Frequency of adverse reactions**
Adverse reaction	
Infections and infestations	
Upper respiratory tract infections	Common
Nasopharyngitis	Common
Nervous system disorders	
Headache	Common
Gastrointestinal disorders	
Gastroenteritis	Common
Abdominal pain	Common
Diarrhoea	Common
Vomiting	Common
Gastritis	Common
Gastroesophageal reflux disease	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Pruritus	Common
Rash	Common

Alogliptin

Post-marketing experience

Table 3 shows additional adverse reactions which have been spontaneously reported post-marketing.

Table 3: Spontaneously reported alogliptin post-marketing adverse reactions	
System Organ Class Adverse reaction	**Frequency of adverse reactions**
Immune system disorders	
Hypersensitivity	Not known
Gastrointestinal disorders	
Acute pancreatitis	Not known
Hepatobiliary disorders	
Hepatic dysfunction including hepatic failure	Not known
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Exfoliative skin conditions including Stevens-Johnson syndrome	Not known
Erythema multiforme	Not known
Angioedema	Not known
Urticaria	Not known

Metformin

Clinical trial data and post-marketing experience

Table 4 shows additional adverse reactions which have been reported from clinical trials and post-marketing.

Table 4: Frequency of metformin adverse reactions identified from clinical trial data and post-marketing experience	
System Organ Class Adverse reaction	**Frequency of adverse reactions**
Metabolism and nutrition disorders	
Lactic acidosis	Very rare
Vitamin B12 deficiency	Very rare
Nervous system disorders	
Metallic taste	Common
Gastrointestinal disorders	
Abdominal pain	Very common
Diarrhoea	Very common
Loss of appetite	Very common
Nausea	Very common
Vomiting	Very common
Hepatobiliary disorders	
Hepatitis	Very rare
Liver function test abnormalities	Very rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Erythema	Very rare
Pruritus	Very rare
Urticaria	Very rare

Description of selected adverse reactions

Lactic acidosis: 0.03 cases/1000 patient-years (see section 4.4).

Long-term treatment with metformin has been associated with a decrease in vitamin B12 absorption and appears generally to be without clinical significance. However, it may very rarely result in clinically significant vitamin B12 deficiency (e.g. megaloblastic anaemia).

Gastrointestinal symptoms occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. These may be prevented by taking metformin in 2 daily doses during or after meals.

Isolated cases of hepatitis or liver function test abnormalities resolving on discontinuation of metformin have been reported.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

No data are available with regard to overdose of Vipdomet.

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 mellitus (equivalent to 32 times and 16 times the recommended total daily dose of 25 mg alogliptin, respectively).

Metformin

A large overdose of metformin or concomitant risks may lead to lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency and must be treated in hospital.

Management

In the event of an overdose, appropriate supportive measures should be employed as dictated by the patient's clinical status.

Minimal quantities of alogliptin are removed by haemodialysis (approximately 7% of the substance was removed during a 3-hour haemodialysis session). Therefore, haemodialysis is of little clinical benefit in removing alogliptin in overdose. It is not known if alogliptin is removed by peritoneal dialysis.

The most effective method of removing lactate and metformin is haemodialysis.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes; combinations of oral blood glucose lowering drugs.

ATC code: A10BD13.

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Vipdomet combines two antihyperglycaemic medications with complementary and distinct mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: alogliptin, a dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, and metformin, a member of the biguanide class.

Alogliptin

Alogliptin is a potent and highly selective inhibitor of DPP-4, >10,000-fold more selective for DPP-4 than other related enzymes including DPP-8 and DPP-9. DPP-4 is the principal enzyme involved in the rapid degradation of the incretin hormones, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), which are released by the intestine and levels are increased in response to a meal. GLP-1 and GIP increases insulin biosynthesis and secretion from pancreatic beta cells, while GLP-1 also inhibits glucagon secretion and hepatic glucose production. Alogliptin therefore improves glycaemic control via a glucose-dependent mechanism, whereby insulin release is enhanced and glucagon levels are suppressed when glucose levels are high.

Metformin

Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and, therefore, does not produce hypoglycaemia.

Metformin may act via 3 mechanisms:

- by reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis.

- in muscle, by modestly increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilisation.

- by delaying intestinal glucose absorption.

Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase. It also increases the transport capacity of specific types of membrane glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-4).

In humans, independently of its action on glycaemia, metformin has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies; metformin reduces total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels.

Clinical efficacy

Clinical studies conducted to support the efficacy of Vipdomet involved the co-administration of alogliptin and metformin as separate tablets. However, the results of bioequivalence studies have demonstrated that Vipdomet film-coated tablets are bioequivalent to the corresponding doses of alogliptin and metformin co-administered as separate tablets.

The co-administration of alogliptin and metformin has been studied as dual therapy in patients initially treated with metformin alone, and as add-on therapy to a thiazolidinedione or insulin.

Administration of 25 mg alogliptin to patients with type 2 diabetes mellitus produced peak inhibition of DPP-4 within 1 to 2 hours and exceeded 93% both after a single 25 mg dose and after 14 days of once-daily dosing. Inhibition of DPP-4 remained above 81% at 24 hours after 14 days of dosing. When the 4-hour postprandial glucose

concentrations were averaged across breakfast, lunch and dinner, 14 days of treatment with 25 mg alogliptin resulted in a mean placebo-corrected reduction from baseline of -35.2 mg/dL.

Both 25 mg alogliptin alone and in combination with 30 mg pioglitazone demonstrated significant decreases in postprandial glucose and postprandial glucagon whilst significantly increasing postprandial active GLP-1 levels at Week 16 compared to placebo ($p<0.05$). In addition, 25 mg alogliptin alone and in combination with 30 mg pioglitazone produced statistically significant ($p<0.001$) reductions in total triglycerides at Week 16 as measured by postprandial incremental $AUC_{(0-8)}$ change from baseline compared to placebo.

A total of 7,151 patients with type 2 diabetes mellitus, including 4,202 patients treated with alogliptin and metformin, participated in 7 phase 3 double-blind, placebo- or active-controlled clinical studies conducted to evaluate the effects of co-administered alogliptin and metformin on glycaemic control and their safety. In these studies, 696 alogliptin/metformin-treated patients were ≥ 65 years old.

Overall, treatment with the recommended total daily dose of 25 mg alogliptin in combination with metformin improved glycaemic control. This was determined by clinically relevant and statistically significant reductions in glycosylated haemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose compared to control from baseline to study endpoint. Reductions in HbA1c were similar across different subgroups including renal impairment, age, gender and body mass index, while differences between races (e.g. White and non-White) were small. Clinically meaningful reductions in HbA1c compared to control were also observed regardless of baseline background treatment. Higher baseline HbA1c was associated with a greater reduction in HbA1c. Generally, the effects of alogliptin on body weight and lipids were neutral.

Alogliptin as add-on therapy to metformin

The addition of 25 mg alogliptin once daily to metformin hydrochloride therapy (mean dose = 1,847 mg) resulted in statistically significant improvements from baseline in HbA1c and fasting plasma glucose at Week 26 when compared to the addition of placebo (Table 5). Significantly more patients receiving 25 mg alogliptin (44.4%) achieved target HbA1c levels of ≤ 7.0% compared to those receiving placebo (18.3%) at Week 26 ($p<0.001$).

The addition of 25 mg alogliptin once daily to metformin hydrochloride therapy (mean dose = 1,835 mg) resulted in improvements from baseline in HbA1c at Week 52 and Week 104. At Week 52, the HbA1c reduction by 25 mg alogliptin plus metformin (-0.76%, Table 6) was similar to that produced by glipizide (mean dose = 5.2 mg) plus metformin hydrochloride therapy (mean dose = 1,824 mg, -0.73%). At Week 104, the HbA1c reduction by 25 mg alogliptin plus metformin (-0.72%, Table 6) was greater than that produced by glipizide plus metformin (-0.59%). Mean change from baseline in fasting plasma glucose at Week 52 for 25 mg alogliptin and metformin was significantly greater than that for glipizide and metformin ($p<0.001$). By Week 104, mean change from baseline in fasting plasma glucose for 25 mg alogliptin and metformin was -3.2 mg/dL compared with 5.4 mg/dL for glipizide and metformin. More patients receiving 25 mg alogliptin and metformin (48.5%) achieved target HbA1c levels of ≤ 7.0% compared to those receiving glipizide and metformin (42.8%) ($p=0.004$).

Co-administration of 12.5 mg alogliptin and 1,000 mg metformin hydrochloride twice daily resulted in statistically significant improvements from baseline in HbA1c and fasting plasma glucose at Week 26 when compared to either 12.5 mg alogliptin twice daily alone or 1,000 mg metformin hydrochloride twice daily alone. Significantly more patients receiving 12.5 mg alogliptin and 1.000 mg metformin hydrochloride twice daily (59.5%) achieved target HbA1c levels of < 7.0% compared to those receiving either 12.5 mg alogliptin twice daily alone (20.2%, $p<0.001$) or 1,000 mg metformin hydrochloride twice daily alone (34.3%, $p<0.001$) at Week 26.

Alogliptin as add-on therapy to metformin with a thiazolidinedione

The addition of 25 mg alogliptin once daily to pioglitazone therapy (mean dose = 35.0 mg, with or without metformin or a sulphonylurea) resulted in statistically significant improvements from baseline in HbA1c and fasting plasma glucose at Week 26 when compared to the addition of placebo (Table 5). Clinically meaningful reductions in HbA1c compared to placebo were also observed with 25 mg alogliptin regardless of whether patients were receiving concomitant metformin or sulphonylurea therapy. Significantly more patients receiving 25 mg alogliptin (49.2%) achieved target HbA1c levels of ≤ 7.0% compared to those receiving placebo (34.0%) at Week 26 ($p=0.004$).

The addition of 25 mg alogliptin once daily to 30 mg pioglitazone in combination with metformin hydrochloride therapy (mean dose = 1,867.9 mg) resulted in improvements from baseline in HbA1c at Week 52 that were both non-inferior and statistically superior to those produced by 45 mg pioglitazone in combination with metformin hydrochloride therapy (mean dose = 1,847.6 mg, Table 6). The significant reductions in HbA1c observed with 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazone and metformin were consistent over the entire 52-week treatment period compared to 45 mg pioglitazone and metformin ($p<0.001$ at all time points). In addition, mean change from baseline in FPG at Week 52 for 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazone and metformin was significantly greater than that for 45 mg pioglitazone and metformin ($p<0.001$). Significantly more patients receiving 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazone and metformin (33.2%) achieved target HbA1c levels of ≤ 7.0% compared to those receiving 45 mg pioglitazone and metformin (21.3%) at Week 52 ($p<0.001$).

Alogliptin as add-on therapy to metformin with insulin

The addition of 25 mg alogliptin once daily to insulin therapy (mean dose = 56.5 IU, with or without metformin) resulted in statistically significant improvements from baseline in HbA1c and FPG at Week 26 when compared to the addition of placebo (Table 5). Clinically meaningful reductions in HbA1c compared to placebo were also observed

with 25 mg alogliptin regardless of whether patients were receiving concomitant metformin therapy. More patients receiving 25 mg alogliptin (7.8%) achieved target HbA1c levels of ≤ 7.0% compared to those receiving placebo (0.8%) at Week 26.

Table 5: Change in HbA1c (%) from baseline with alogliptin 25 mg at Week 26 by placebo-controlled study (FAS, LOCF)

Study	Mean baseline HbA1c (%) (SD)	Mean change from baseline in HbA1c (%)† (SE)	Placebo-corrected change from baseline in HbA1c (%)† (2-sided 95% CI)
Add-on combination therapy placebo-controlled studies			
Alogliptin 25 mg once daily with metformin (n=203)	7.93 (0.799)	-0.59 (0.054)	-0.48* (-0.67, -0.30)
Alogliptin 25 mg once daily with a sulphonylurea (n=197)	8.09 (0.898)	-0.52 (0.058)	-0.53* (-0.73, -0.33)
Alogliptin 25 mg once daily with a thiazolidinedione ± metformin or a sulphonylurea (n=195)	8.01 (0.837)	-0.80 (0.056)	-0.61* (-0.80, -0.41)
Alogliptin 25 mg once daily with insulin ± metformin (n=126)	9.27 (1.127)	-0.71 (0.078)	-0.59* (-0.80, -0.37)

FAS = full analysis set

LOCF = last observation carried forward

†Least squares means adjusted for prior antihyperglycaemic therapy status and baseline values

* p<0.001 compared to placebo or placebo+combination treatment

Table 6: Change in HbA1c (%) from baseline with alogliptin 25 mg by active-controlled study (PPS, LOCF)

Study	Mean baseline HbA1c (%) (SD)	Mean change from baseline in HbA1c (%)† (SE)	Treatment-corrected change from baseline in HbA1c (%)† (1-sided CI)
Add-on combination therapy studies			
Alogliptin 25 mg once daily with metformin vs a sulphonylurea + metformin			
Change at Week 52	7.61	-0.76	-0.03
(n=382)	(0.526)	(0.027)	(-infinity, 0.059)
Change at Week 104	7.61	-0.72	-0.13*
(n=382)	(0.526)	(0.037)	(-infinity, -0.006)
Alogliptin 25 mg once daily with a thiazolidinedione + metformin vs a titrating thiazolidinedione + metformin			
Change at Week 26	8.25	-0.89	-0.47*
(n=303)	(0.820)	(0.042)	(-infinity, -0.35)
Change at Week 52	8.25	-0.70	-0.42*
(n=303)	(0.820)	(0.048)	(-infinity, -0.28)

PPS = per protocol set

LOCF = last observation carried forward

* Non inferiority and superiority statistically demonstrated

† Least squares means adjusted for prior antihyperglycaemic therapy status and baseline values

Elderly (≥ 65 years old)

The efficacy and safety of the recommended doses of alogliptin and metformin in a subgroup of patients with type 2 diabetes mellitus and ≥ 65 years old were reviewed and found to be consistent with the profile obtained in patients < 65 years old.

Clinical safety

Cardiovascular Safety

In a pooled analysis of the data from 13 studies, the overall incidences of cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non-fatal stroke were comparable in patients treated with 25 mg alogliptin, active control or placebo.

In addition, a prospective randomized cardiovascular outcomes safety study was conducted with 5,380 patients with high underlying cardiovascular risk to examine the effect of alogliptin compared with placebo (when added to standard of care) on major adverse cardiovascular events (MACE) including time to the first occurrence of any event in the composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in patients with a recent (15 to 90 days) acute coronary event. At baseline, patients had a mean age of 61 years, mean duration of diabetes of 9.2 years, and mean HbA1c of 8.0%.

The study demonstrated that alogliptin did not increase the risk of having a MACE compared to placebo [Hazard Ratio: 0.96; 1-sided 99% Confidence Interval: 0-1.16]. In the alogliptin group, 11.3% of patients experienced a MACE compared to 11.8% of patients in the placebo group.

Table 7. MACE Reported in cardiovascular outcomes study

	Number of Patients (%)	
	Alogliptin 25 mg	**Placebo**
	N=2,701	N=2,679
Primary Composite Endpoint [First Event of CV Death, Nonfatal MI and Nonfatal Stroke]	**305 (11.3)**	**316 (11.8)**
Cardiovascular Death*	89 (3.3)	111 (4.1)
Nonfatal Myocardial Infarction	187 (6.9)	173 (6.5)
Nonfatal Stroke	29 (1.1)	32 (1.2)

*Overall there were 153 subjects (5.7%) in the alogliptin group and 173 subjects (6.5%) in the placebo group who died (all-cause mortality)

There were 703 patients who experienced an event within the secondary MACE composite endpoint (first event of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke and urgent revascularization due to unstable angina). In the alogliptin group, 12.7% (344 subjects) experienced an event within the secondary MACE composite endpoint, compared with 13.4% (359 subjects) in the placebo group [Hazard Ratio = 0.95; 1-sided 99% Confidence Interval: 0-1.14].

Hypoglycaemia

In a pooled analysis of the data from 12 studies, the overall incidence of any episode of hypoglycaemia was lower in patients treated with 25 mg alogliptin than in patients treated with 12.5 mg alogliptin, active control or placebo (3.6%, 4.6%, 12.9% and 6.2%, respectively). The majority of these episodes were mild to moderate in intensity. The overall incidence of episodes of severe hypoglycaemia was comparable in patients treated with 25 mg alogliptin or 12.5 mg alogliptin, and lower than the incidence in patients treated with active control or placebo (0.1%, 0.1%, 0.4% and 0.4%, respectively). In the prospective randomized controlled cardiovascular outcomes study, investigator reported events of hypoglycemia were similar in patients receiving placebo (6.5%) and patients receiving alogliptin (6.7%) in addition to standard of care.

In a clinical trial of alogliptin as mono-therapy, the incidence of hypoglycaemia was similar to that of placebo, and lower than placebo in another trial as add-on to a sulphonylurea.

Higher rates of hypoglycaemia were observed with triple therapy with a thiazolidinedione and metformin and in combination with insulin, as observed with other DPP-4 inhibitors.

Patients (≥ 65 years old) with type 2 diabetes mellitus are considered more susceptible to episodes of hypoglycaemia than patients < 65 years old. In a pooled analysis of the data from 12 studies, the overall incidence of any episode of hypoglycaemia was similar in patients ≥ 65 years old treated with 25 mg alogliptin (3.8%) to that in patients < 65 years old (3.6%).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Vipdomet in all subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The results of bioequivalence studies in healthy subjects demonstrated that Vipdomet film-coated tablets are bioequivalent to the corresponding doses of alogliptin and metformin co-administered as separate tablets.

Co-administration of 100 mg alogliptin once daily and 1,000 mg metformin hydrochloride twice daily for 6 days in healthy subjects had no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of alogliptin or metformin.

Administration of Vipdomet with food resulted in no change in total exposure (AUC) to alogliptin or metformin. However, mean peak plasma concentrations of alogliptin and metformin were decreased by 13% and 28% when Vipdomet was administered with food, respectively. There was no change in the time to peak plasma concentration (T_{max}) for alogliptin, but there was a delayed T_{max} for metformin of 1.5 hours. These changes are not likely to be clinically significant (see below).

Vipdomet should be taken twice daily because of the pharmacokinetics of its metformin component. It should also be taken with meals to reduce the gastrointestinal undesirable effects associated with metformin (see section 4.2).

The pharmacokinetics of Vipdomet in children and adolescents < 18 years old has not been established. No data are available (see section 4.2).

The following section outlines the pharmacokinetic properties of the individual components of Vipdomet (alogliptin/metformin) as reported in their respective Summary of Product Characteristics.

Alogliptin

The pharmacokinetics of alogliptin has been shown to be similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus.

Absorption

The absolute bioavailability of alogliptin is approximately 100%.

Administration 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.

After administration of single oral doses of up to 800 mg in healthy subjects, alogliptin was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring 1 to 2 hours (median T_{max}) after dosing.

No clinically relevant accumulation after multiple dosing was observed in either healthy subjects or in patients with type 2 diabetes mellitus.

Total and peak exposure to alogliptin increased proportionately across single doses of 6.25 mg up to 100 mg alogliptin (covering the therapeutic dose range). The inter-subject coefficient of variation for alogliptin AUC was small (17%).

Distribution

Following a single intravenous dose of 12.5 mg 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 20-30% bound to plasma proteins.

Biotransformation

Alogliptin does not undergo extensive metabolism, 60-70% of the dose is excreted as unchanged drug in the urine.

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

In vitro studies indicate that alogliptin does not induce CYP1A2, CYP2B6 and CYP2C9 and does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4 at concentrations achieved with the recommended dose of 25 mg alogliptin. Studies *in vitro* have shown alogliptin to be a mild inducer of CYP3A4, but alogliptin has not been shown to induce CYP3A4 in studies in vivo.

In studies *in vitro*, alogliptin was not an inhibitor of the following renal transporters; OAT1, OAT3 and OCT2.

Alogliptin exists predominantly as the (R)-enantiomer (> 99%) and undergoes little or no chiral conversion *in vivo* to the (S)-enantiomer. The (S)-enantiomer is not detectable at therapeutic doses.

Elimination

Alogliptin was eliminated with a mean terminal half-life ($T_{1/2}$) of approximately 21 hours.

Following administration of an oral dose of [^{14}C] alogliptin, 76% of total radioactivity was eliminated in the urine and 13% was recovered in the faeces.

The average renal clearance of alogliptin (170 mL/min) was greater than the average estimated glomerular filtration rate (approx. 120 mL/min), suggesting some active renal excretion.

Time-dependency

Total exposure ($AUC_{(0\text{-}inf)}$) to alogliptin following administration of a single dose was similar to exposure during one dose interval ($AUC_{(0\text{-}24)}$) after 6 days of once daily dosing. This indicates no time-dependency in the kinetics of alogliptin after multiple dosing.

Special populations

Renal impairment

A single dose of 50 mg alogliptin was administered to 4 groups of patients with varying degrees of renal impairment (creatinine clearance (CrCl) using the Cockcroft-Gault formula): mild (CrCl = > 50 to ≤ 80 mL/min), moderate (CrCl = ≥ 30 to ≤ 50 mL/min), severe (CrCl = < 30 mL/min) and end-stage renal disease on haemodialysis.

An approximate 1.7-fold increase in AUC for alogliptin was observed in patients with mild renal impairment. However, as the distribution of AUC values for alogliptin in these patients was within the same range as control subjects, no dose adjustment of alogliptin for patients with mild renal impairment is necessary (see section 4.2).

In patients with moderate or severe renal impairment, or end-stage renal disease on haemodialysis, an increase in systemic exposure to alogliptin of approximately 2- and 4-fold was observed, respectively. (Patients with end-stage renal disease underwent haemodialysis immediately after alogliptin dosing. Based on mean dialysate concentrations, approximately 7% of the drug was removed during a 3-hour haemodialysis session.) Therefore, in order to maintain systemic exposures to alogliptin that are similar to those observed in patients with normal renal function, lower doses of alogliptin should be used in patients with moderate or severe renal impairment, or end-stage renal disease requiring dialysis (see above and section 4.2).

Hepatic impairment

Total exposure to alogliptin was approximately 10% lower and peak exposure was approximately 8% lower in patients with moderate hepatic impairment compared to control subjects. The magnitude of these reductions was not considered to be clinically relevant. Therefore, no dose adjustment of alogliptin is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh scores of 5 to 9). Alogliptin has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score > 9).

Age, gender, race, body weight

Age (65-81 years old), gender, race (white, black and Asian) and body weight did not have any clinically relevant effect on the pharmacokinetics of alogliptin. No dose adjustment is necessary (see section 4.2).

Paediatric population

The pharmacokinetics of alogliptin in children and adolescents < 18 years old has not been established. No data are available (see section 4.2 and above).

Metformin

Absorption

After an oral dose of metformin, the maximum plasma concentration (C_{max}) is reached in approximately 2.5 hours (T_{max}). Absolute bioavailability of a 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride tablet is approximately 50-60% in healthy subjects. After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%.

After oral administration, metformin absorption is saturable and incomplete. It is assumed that the pharmacokinetics of metformin absorption is non-linear.

At the recommended metformin doses and dosing schedules, steady-state plasma concentrations of metformin are reached within 24 to 48 hours and are generally less than 1 microgram/mL. In controlled clinical trials, maximum metformin plasma levels (C_{max}) did not exceed 4 microgram/mL even at maximum doses.

Food slightly delays and decreases the extent of the absorption of metformin. Following oral administration of an 850 mg metformin hydrochloride tablet, the peak plasma concentration was 40% lower, AUC was decreased by 25% and the time to peak plasma concentration (T_{max}) was prolonged by 35 minutes. The clinical relevance of these findings is unknown.

Distribution

Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into erythrocytes. The blood peak is lower than the plasma peak and appears at approximately the same time. The red blood cells most likely represent a secondary compartment of distribution. The mean volume of distribution (V_d) ranged between 63-276 L.

Biotransformation

Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

Elimination

Renal clearance of metformin is > 400 mL/min indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 hours.

When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and, thus, the elimination half-life is prolonged leading to increased levels of metformin in the plasma.

Vipdomet

Special populations

Renal impairment

Due to its metformin component, Vipdomet should not be used in patients with moderate or severe renal impairment, or end-stage renal disease requiring dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

Vipdomet should not be used in patients with hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Concomitant treatment with alogliptin and metformin did not produce new toxicities and no effects on the toxicokinetics of either compound were observed.

In rats no treatment-related foetal abnormalities occurred following concomitant administration at exposure margins of approximately 28- to 29-fold for alogliptin and 2- to 2.5-fold for metformin at the maximum recommended human dose of 25 mg/day and 2000 mg/day, respectively. The combination revealed teratogenic potential in small numbers of foetuses (microphthalmia, small eye bulge and cleft palate) at higher doses of metformin (exposure margins of approximately 20-fold and 5- to 6-fold the maximum recommended human dose for alogliptin and metformin, respectively).

The following data are findings from studies performed with alogliptin or metformin individually.

Alogliptin

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicology.

The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in the repeated dose toxicity studies in rats and dogs up to 26- and 39 -weeks in duration, respectively, produced exposure margins that were approximately 147- and 227-fold, respectively, the exposure in humans at the recommended total daily dose of 25 mg alogliptin.

Alogliptin was not genotoxic in a standard battery of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies.

Alogliptin was not carcinogenic in 2-year carcinogenicity studies conducted in rats and mice. Minimal to mild simple transitional cell hyperplasia was seen in the urinary bladder of male rats at the lowest dose used (27 times the human exposure) without establishment of a clear NOEL (no observed effect level).

No adverse effects of alogliptin were observed upon fertility, reproductive performance, or early embryonic development in rats up to a systemic exposure far above the human exposure at the recommended dose. Although fertility was not affected, a slight, statistical increase in the number of abnormal sperm was observed in males at an exposure far above the human exposure at the recommended dose.

Placental transfer of alogliptin occurs in rats.

Alogliptin was not teratogenic in rats or rabbits with a systemic exposure at the NOAELs far above the human exposure at the recommended dose. Higher doses of alogliptin were not teratogenic but resulted in maternal toxicity, and were associated with delayed and/or lack of ossification of bones and decreased foetal body weights.

In a pre- and postnatal development study in rats, exposures far above the human exposure at the recommended dose did not harm the developing embryo or affect offspring growth and development. Higher doses of alogliptin decreased offspring body weight and exerted some developmental effects considered secondary to the low body weight.

Studies in lactating rats indicate that alogliptin is excreted in milk.

No alogliptin-related effects were observed in juvenile rats following repeat-dose administration for 4 and 8 weeks.

Metformin

Preclinical data for metformin reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Povidone

Crospovidone

Magnesium stearate

Film-coating

Hypromellose

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/polyvinyl chloride (PVC) blisters with push through aluminium lidding foil. Pack sizes of 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196 (2x98 multipack) or 200 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Marketing authorisation holder

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Denmark

8. Marketing authorisation number(s)

EU/1/13/843/013-024, 026

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 19 September 2013

10. Date of revision of the text

15 January 2015

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Company Contact Details

Takeda UK Ltd
http://www.Takeda.co.uk

Address
Building 3, Glory Park Avenue, Wooburn Green, High Wycombe, HP10 0DF

Fax
+44 (0)1628 526 615

Medical Information e-mail
medinfo@takeda.co.uk

Telephone
+44 (0)1628 537 900

Medical Information Direct Line
+44 (0)1628 537 900

▼本剤は追加モニタリングの対象とされている。当措置により、新たな安全性情報を迅速に特定することが可能となる。医療専門家は、疑われる副作用全てを報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 参照。

1. 医薬品の名称

Vipdomet 12.5 mg/1000 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・成分

1 錠にアログリプチン 12.5 mg に相当するアログリプチン安息香酸塩、およびメトホルミン塩酸塩 1000 mg を含有する。
全添加剤のリストについては 6. 1 参照。

3. 性状

フィルムコート錠（錠剤）。
微黄色で楕円形（長さ約 22.3 mm×幅約 10.7 mm）、両凸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」の刻印あり。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

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。ただし、

- 最大耐用量のメトホルミン単独で血糖コントロールが不十分な成人患者、または、既にアログリプチンとメトホルミンの併用投与を受けている成人患者における血糖コントロール改善のための食事療法および運動療法の補助として用いる。

- 最大耐用量のメトホルミンとピオグリタゾンの併用投与で血糖コントロールが不十分な成人患者における食事療法および運動療法の補助として、ピオグリタゾンと併用する（すなわち、3 剤併用療法）。

- 安定用量のインスリンとメトホルミンにより血糖コントロールが不十分な患者における血糖コントロール改善のための食事療法および運動療法の補助として、インスリンと併用する（すなわち、3 剤併用療法）。

4.2 用法・用量

<u>用量</u>

異なる用量での治療計画に対応するため、Vipdomet は 12.5 mg/850 mg および 12.5 mg/1000 mg のフィルムコーティング錠が市販されている。

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。

最大耐用量のメトホルミン塩酸塩単独で血糖コントロールが不十分な患者については、推奨用量は1錠12.5 mg/850 mgを1日2回または1錠12.5 mg/1,000 mgを1日2回であり、これらは、アログリプチン25 mgにメトホルミン塩酸塩1,700 mgまたは2,000 mgを加えた1日用量に相当する。いずれかの選択は、既に服用しているメトホルミン塩酸塩の用量に基づいて行う。

メトホルミンとピオグリタゾンの最大耐用量による2剤併用療法で血糖コントロールが不十分な患者については、ピオグリタゾンの用量を維持しVipdometを併用投与する。アログリプチンとして12.5 mgを1日2回（1日用量は25 mg）、メトホルミン塩酸塩として既に服用している用量に相当する用量（850 mgまたは1000 mgを1日2回）を投与する。

アログリプチンをメトホルミンとチアゾリジンジンに併用するときは、この3剤併用療法に伴い低血糖のリスク増加観察されているため、注意が必要である（4.4参照）。低血糖が発生した場合には、チアゾリジンジンまたはメトホルミンの用量の減量を検討すること。

アログリプチン、メトホルミンの各錠剤（2剤併用、またはインスリンとの3剤併用の一部として）から本剤に変更する患者については、アログリプチンおよびメトホルミンの用量は、既に服用している1日用量に合致させること。すなわち、1日2回服用するためアログリプチンは1回量を半減させ、メトホルミンの用量は変更しない。

インスリンと最大耐用量のメトホルミンによる2剤併用療法で血糖コントロールが不十分な患者については、Vipdometの用量は、アログリプチンとして12.5 mgを1日2回（1日用量25 mg）とし、メトホルミンとしては既に服用している用量に相当する用量に設定すること。

低血糖のリスクを減らすためにインスリン用量の減量を検討すること。

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>特別な集団</u>

高齢者（65歳以上）
年齢に基づく用量調節は不要である。しかし、高齢者では腎機能が低下している可能性があるため、アログリプチンの投与は慎重に行うこと。

腎機能障害患者
軽度腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス≧60 mL/分）については、Vipdometの用量調節は不要である（5.2参照）。

Vipdometはメトホルミンを含有しているため、中等度または重度の腎機能障害患者または透析が必要な末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランス＜60 mL/分）に使用してはならない（4.3、4.4および5.2参照）。

Vipdomet 療法開始前に腎機能を適切に評価し、開始後も定期的に評価を実施することが推奨される（4.4 参照）。

肝障害患者
Vipdomet は肝障害のある患者には使用しないこと（4.3 および 5.2 参照）。

小児等
小児および 18 歳未満の若年者における Vipdomet の安全性および有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。

用法

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。メトホルミンに関連する胃腸副作用を減少させるため食事と共に服用すること。錠剤はそのまま水と一緒に嚥下すること。

1 回分を服用しなかった場合、患者が思い出した時点で直ちに服用すること。同時に 2 回分を服用しない。そのような場合には、服用しなかった用量分は新たに服用しないこと。

4.3 禁忌

- 有効成分または 6.1 に列記する添加物に対する過敏症、もしくはジペプチジルペプチターゼ 4（DPP-4）阻害薬に対する重篤な過敏反応、例えば、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管浮腫などの既往歴（4.4 および 4.8 参照）。
- 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性前昏睡
- 中等度および重度の腎機能障害、末期腎疾患（クレアチニンクリアランス＜60 mL/分。4.4 参照）
- 腎機能を変化させ得る急性状態。例えば、
    - 脱水
    - 重症感染症
    - ショック
- 組織低酸素状態の原因となり得る急性または慢性の疾患（4.4 参照）。例えば、
    - 心不全または呼吸不全
    - 最近の心筋梗塞
    - ショック
- 肝機能障害（4.4 参照）
- 急性アルコール中毒、アルコール症（4.4 および 4.5 参照）

4.4 特別な警告および使用上の注意

全般事項

Vipdomet は 1 型糖尿病患者に使用しないこと。Vipdomet はインスリン製剤を必要とする患者におけるインスリン製剤の代用薬ではない。

乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスは、きわめてまれであるが、重篤であり（迅速な治療を施さなければ死亡率が高い）、メトホルミン蓄積により発生する可能性のある代謝性合併症である。メトホルミン投与患者において報告された乳酸アシドーシスの症例は、主に腎機能が著明に低下した糖尿病患者において発生していた。乳酸アシドーシスの発生は、他に関連する危険因子、例えば、コントロール不良の糖尿病、ケトーシス、長時間にわたる空腹状態、過剰なアルコール摂取、肝機能障害、低酸素症に関連したあらゆる状態などを評価することによっても低減可能であり、また、低減すべきである。

診断

乳酸アシドーシスの診断は、非特異的な症状、例えば、筋痙攣および/または腹痛および/または重度無力症などの発現において検討しなければならない。さらに、乳酸アシドーシスは、発症後に昏睡に陥るアシドーシス性呼吸困難や低体温症を特徴としている。臨床診断検査所見としては、血液 pH の低下、血漿乳酸値増加（＞5 mmol/L）、アニオンギャップ増加および乳酸/ピルビン酸比増加などである。代謝性アシドーシスが疑われる場合、Vipdomet 治療を中止し、患者をただちに入院させること（4.9 参照）。

腎機能

アログリプチンとメトホルミンは主に腎から排泄される。メトホルミンに関連する乳酸アシドーシスのリスクは腎機能障害の程度に応じて増加するため、血清クレアチニン濃度（および対応する推算糸球体濾過量または推算クレアチニンクリアランス）を治療開始前ならびに治療開始後定期的に測定すること。

- 腎機能が正常な患者については少なくとも年 1 回
- 血清クレアチニン値が正常値上限の患者や高齢患者については少なくとも年 2～4 回

高齢患者では、腎機能低下が頻繁に認められるが、無症候性である。腎機能が障害され得る状況、例えば、降圧剤や利尿剤、または非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）の投与を開始するような状況においては、特別な注意が必要である。

中等度または重度の腎機能障害のある患者や末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランス＜60 mL/分）には Vipdomet の使用は推奨されない（4.3 参照）。

肝機能障害

アログリプチンは重度肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア＞9 点）を有する患者に対しては試験を実施していないため、使用は推奨されない（4.2、4.3 および 5.2 参照）。

手術

Vipdomet はメトホルミンを含有しているため、全身麻酔、脊髄麻酔または硬膜外麻酔を用いる待期的手術の 48 時間前には投与を中止すること。通常、術後 48 時間以内に投与を再開せず、腎機能を再測定し正常であることを確認してからのみ再開すること。

ヨード造影剤の投与

放射線検査において、ヨード造影剤血管内投与により腎不全が生じるおそれがあり、メトホルミンの投与を受けている患者では乳酸アシドーシスとの関連が見られている。従って、検査前または検査時には Vipdomet 投与を中止し、検査後 48 時間以内に投与を再開せず、腎機能を再測定し正常であることを確認してからのみ再開すること（4.5 参照）。

他の糖尿病用薬との併用および低血糖

インスリンは低血糖の原因となることが明らかになっている。従って、Vipdomet と併用するときには、低血糖のリスクを減少させるため、より低用量のインスリンを検討すること（4.2 参照）。

ピオグリタゾンとの併用により低血糖リスクが増加することから、Vipdomet と併用するときには、低血糖リスクを減少させるため、より低用量のピオグリタゾンを検討すること（4.2 参照）。

併用試験未実施
Vipdomet はスルホニルウレアと併用しないこと。併用における安全性および有効性は確立されていない。

以前はコントロールされていた 2 型糖尿病の患者における臨床状態の変化

Vipdomet はメトホルミンを含有しているため、Vipdomet で以前は良好にコントロールされていた 2 型糖尿病患者であっても、臨床検査値の異常や臨床症状（特に漠然とした、定義が定まっていない疾患）が認められるようになった患者については、速やかにケトアシドーシスまたは乳酸アシドーシスのエビデンスを評価すること。
評価の対象として、血清中の電解質およびケトン、血糖値、さらに必要であれば、血液 pH、血中の乳酸値、ピルビン酸値およびメトホルミン濃度を含めること。いずれかのアシドーシスが生じた場合、Vipdomet 投与を速やかに中止し、他の適切な是正処置を開始しなければならない。

過敏症反応

アナフィラキシーショック、血管浮腫および剥脱性皮膚症状（スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑など）といった過敏反応が DPP-4 阻害薬使用に関連して観察されており、アログリプチンの市販後において自発報告が収集されている。アログリプチンの臨床試験においても、低頻度であるがアナフィラキシー反応が報告されている。

急性膵炎

DPP-4 阻害薬の使用と急性膵炎の発生リスクは関連が認められている。13 試験のデータを対象とした併合解析において、アログリプチン 25 mg、アログリプチン 12.5 mg、実薬対照、またはプラセボを投与された患者における膵炎総発生率は 1,000 人年あたりそれぞれ 2 件、1 件、1 件、0 件であった。心血管アウトカム試験において、アログリプチン、プラセボを投与された患者における膵炎発生率は 1,000 人年あたりそれぞれ 3 件、2 件であった。市販後において急性膵炎の副作用の自発報告がある。患者には、急性膵炎の特徴的な症状、すなわち、背中にまで拡がることもある持続的な重度の腹痛について説明すること。膵炎が疑われる場合、Vipdomet を中止し、急性膵炎が確認されれば、Vipdomet 治療を再開しないこと。膵炎の既往がある患者に対しては注意が必要である。

肝臓に対する影響

肝不全を含む肝機能障害の市販後報告を受けている。因果関係は未だ確立していない。患者の肝機能異常の可能性について注意深く観察すること。肝障害を示唆する症状が認められる患者については速やかに肝機能検査結果を入手する。異常が認められ、他の病因が考えられない場合、アログリプチン治療の中止を検討すること。

4.5　他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

健常人を対象に 1 日 1 回アログリプチン 100 mg と 1 日 2 回メトホルミン塩酸塩 1,000 mg を 6 日間併用投与した結果、アログリプチンならびにメトホルミンの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められなかった。

Vipdomet との特定の薬物動態学的相互作用試験は実施されていない。以下の項では、Vipdomet の個別成分（アログリプチン/メトホルミン）に関して認められた相互作用について、各成分の SmPC の記載内容に基づき概要を記す。

他の医薬品がアログリプチンに及ぼす作用

アログリプチンは、主に尿中に未変化のまま排泄される。チトクロム（CYP）P-450 系酵素による代謝はごくわずかである（5.2 参照）。従って、CYP 阻害剤との相互作用は想定されず、認められていない。
相互作用に関する臨床試験の結果も、ゲムフィブロジル（CYP2C8/9 阻害薬）、フルコナゾール（CYP2C9 阻害薬）、ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）、シクロスポリン（p-糖タンパク質阻害薬）、ボグリボース（α グルコシダーゼ阻害薬）、ジゴキシン、メトホルミン、シメチジン、

ピオグリタゾン、およびアトルバスタチンは、アログリプチンの薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないことを実証している。

アログリプチンが他の医薬品に及ぼす作用

In vitro 試験において、アログリプチンは、推奨用量 25 mg により到達した濃度で CYP 450 アイソフォームを阻害せず誘発もしないことが示唆されている（5.2 参照）。従って、CYP 450 アイソフォーム基質との相互作用は想定されず、認められていない。*In vitro* 試験において、アログリプチンは、腎臓での薬物排泄に関連する主要トランスポーター、すなわち、有機アニオントランスポーター1、有機アニオントランスポーター3、有機カチオントランスポーター2（OCT2）の基質でもなく、阻害体でもないことが示された。さらに、臨床データも、p-糖タンパク質の阻害体や基質との相互作用を示唆していない。

臨床試験において、アログリプチンは、カフェイン、（R）-ワルファリン、ピオグリタゾン、グリブリド、トルブタミド、（S）-ワルファリン、デキストロメトルファン、アトルバスタチン、ミダゾラム、経口避妊薬（ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール）、ジゴキシン、フェキソフェナジン、メトホルミン、およびシメチジンの薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を示さなかった。従って、*in vivo* エビデンスとして、CYPlA2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、p-糖タンパク質、および OCT2 それぞれの基質と相互作用を引き起こす傾向は低いことが示されている。

健康被験者において、アログリプチンは、ワルファリンと併用投与したとき、プロトロンビン時間や国際標準比（INR）に影響を及ぼさなかった。

アログリプチンと他の糖尿病用薬との併用

メトホルミン、ピオグリタゾン（チアゾリジンジオン）、ボグリボース（αグルコシダーゼ阻害薬）およびグリブリド（スルホニルウレア）との併用試験の結果は臨床的に意義のある薬物動態相互作用を示さなかった。

メトホルミンとの相互作用

併用が推奨されないもの

アルコール
急性アルコール中毒（特に空腹状態、栄養不良、肝障害）において、メトホルミン成分による乳酸アシドーシスのリスクが増加する（4.4 参照）。アルコールの摂取およびアルコール含有医薬品の服用は避けること。

カチオニン医薬品
腎尿細管分泌により排泄されるカチオニン物質（例：シメチジン）は、共通の腎尿細管輸送系における競合によりメトホルミンと相互作用する可能性がある。健常志願者 7 例を対象に実施した試験で、シメチジン（400 mg 1 日 2 回）は、メトホルミンの全身曝露（曲線下面積、AUC）

を 50%増加させ、C_{max} を 81%増加させることが示された。従って、腎尿細管分泌により除去されるカチオニン医薬品を併用するときは、血糖コントロールを注意深く観察し、推奨用量内での用量調節や糖尿病治療法の変更を検討すること。

ヨード造影剤
ヨード造影剤の血管内投与により腎不全に至り、メトホルミンの蓄積と、尿酸アシドーシスのリスクを生じる可能性がある。従って、検査前または検査時に Vipdomet を中止し、検査後 48 時間以内に再開せず、腎機能を再測定し正常であることを確認してからのみ再開すること（4.4 参照）。

使用時に注意を要する併用

内因性の血糖値上昇作用を有する医薬品
糖質コルチコイド（全身および局所投与）、β2 アゴニスト、および利尿剤（4.4 参照）には内因性の血糖値上昇作用がある。患者に説明し、血糖値のモニタリングを、特にこのような医薬品の投与開始時に、より頻繁に実施すること。必要に応じて、他剤併用中やその中止時に Vipdomet の用量を調節すること。

ACE 阻害薬
アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は血糖値を低下させることがある。必要に応じて、他剤併用中やその中止時に Vipdomet の用量を調節すること。

4.6　受胎能、妊娠、授乳

妊娠

Vipdomet を妊婦に使用したデータはない。妊娠ラットを対象としたアログリプチンとメトホルミンの併用投与試験において、推奨用量（メトホルミン、アログリプチンそれぞれの）によるヒト曝露量の約 5～20 倍において生殖毒性が認められた。

Vipdomet は妊娠時に使用しないこと。

アログリプチンに関連するリスク

アログリプチンを妊婦に使用したデータはない。動物試験では、生殖毒性に関連する直接、間接の有害作用は示されなかった（5.3 参照）。

メトホルミンに関連するリスク

メトホルミンを妊婦に使用した限られたデータからは先天性異常リスクの増加を示す所見は認められなかった。動物試験では、臨床上意義のある用量において、生殖毒性に関連する直接、間接の有害作用は示されなかった（5.3 参照）。

授乳

Vipdomet の配合有効成分については授乳動物における試験は実施されていない。個別の有効成分に関する試験においては、アログリプチンもメトホルミンも授乳ラットの乳汁中に分泌された。アログリプチンがヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。メトホルミンはヒト乳汁中に少量分泌される。乳児に対するリスクは除外できない。

授乳を中止するか、Vipdomet 療法を中止する/中断するかについての決定は、乳児に対する授乳の有益性と授乳婦に対する治療の有益性を考慮して行わなければならない。

受胎能

Vipdomet のヒト受胎能に対する影響は未だ検討されていない。アログリプチンまたはメトホルミンについて実施された動物試験において受胎能に関する有害作用は観察されていない（5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

Vipdomet が自動車の運転や機械の操作に与える影響はないか、あってもごくわずかである。しかし、特にインスリンまたはピオグリタゾンと併用するときは、低血糖リスクについて患者に注意を促すこと。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

Vipdomet の有効性および安全性を裏付けるため、アログリプチンとメトホルミンを別錠剤としての併用投与を含めた臨床試験を実施した。生物学的同等性試験の結果、Vipdomet フィルムコーティング錠は、別々の錠剤として併用投与した、相当する用量のアログリプチンとメトホルミンに対して生物学的同等性を示した。

提示情報は、第 III 相、二重盲検、プラセボ対照または実薬対照の 7 試験に参加しアログリプチンとメトホルミンによる治療を受けた患者 4,201 例を含む、合計 7,150 例の 2 型糖尿病患者に基づくものである。これらの試験はアログリプチンとメトホルミンの併用による血糖コントロール効果と安全性を、初回から併用した試験、メトホルミン単独投与後の 2 剤併用試験、および、チアゾリジンジオンまたはインスリンへの追加治療試験、において検討するものであった。

アログリプチンとメトホルミンの併用療法における安全性プロファイルは各個別成分の安全性プロファイルに合致していることがアログリプチン臨床試験ならびにメトホルミンについて入手可能な包括的データにより認められた。そのため、以下の項では、Vipdomet の個別成分（アログリプチン/メトホルミン）について製品概要（SmPC）中に報告されている副作用の概略を記す。

アログリプチン

提示情報は、二重盲検、プラセボ対照または実薬対照で実施された、第 II 相の 1 試験もしくは第 III 相の 12 試験に参加しアログリプチン 25 mg による治療を受けた患者 3,750 例およびアログリプチン 12.5 mg による治療を受けた患者 2,476 例を含む合計 9,405 例の 2 型糖尿病患者に基づくものである。さらに心血管のアウトカム試験は直近に急性冠症候群を発症した 5,380 例の 2 型糖尿病患者に実施され、2,701 例はアログリプチン、2,679 例はプラセボに無作為に割り当てられた。これらの試験は、アログリプチンの血糖コントロール効果と安全性を、アログリプチン単独投与試験、メトホルミンまたはチアゾリジンジオンと初回から併用試験、および、メトホルミン、スルホニルウレア、チアゾリジンジオン（メトホルミンまたはスルホニルウレア併用の有無を問わない）またはインスリン（メトホルミン併用の有無を問わない）への追加治療試験、において検討するものであった。

これら 13 試験データの併合解析において、有害事象、重篤有害事象、および治療中止に至った有害事象の全発症率は、アログリプチン 25 mg、アログリプチン 12.5 mg、実薬対照またはプラセボの治療を受けた患者間で同等であったことが示された。アログリプチン 25mg を投与された患者にて最も多く認められた副作用は頭痛であった。

アログリプチンの安全性は、高齢者（65 歳以上）および非高齢者（65 歳未満）との間で同程度であった。

副作用一覧表

副作用を器官別大分類別および頻度別に一覧表にした。頻度は、極めて高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100 ～＜1/10）、低頻度（≧1/1,000～＜1/100）、まれ（≧1/10,000 ～＜1/1,000）、極めてまれ（＜1/10,000）、頻度不明（入手可能なデータからは推定不可能）と定義した。

アログリプチン

アログリプチン単独療法および追加併用療法の主要な第 III 相比較試験の併合解析の 5,659 例の患者において認められた副作用を下表に示す（表 1）。

表 1：主要な第 III 相比較臨床試験の併合解析において認められた副作用

器官別大分類 副作用	**副作用発現頻度**
感染症および寄生虫症	
上気道感染	高頻度
鼻咽頭炎	高頻度
神経系障害	
頭痛	高頻度

胃腸障害	
腹痛	高頻度
胃食道逆流性疾患	高頻度
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	高頻度
発疹	高頻度

アログリプチン/メトホルミン

アログリプチンのメトホルミンへの追加治療の主要な第 III 相比較試験の併合解析の 7,151 例の患者において認められた副作用を下表に示す（表 2）。

表 2：主要な第 III 相比較臨床試験の併合解析において認められた副作用	
器官別大分類 副作用	**副作用発現頻度**
感染症および寄生虫症	
上気道感染	高頻度
鼻咽頭炎	高頻度
神経系障害	
頭痛	高頻度
胃腸障害	
胃腸炎	高頻度
腹痛	高頻度
下痢	高頻度
嘔吐	高頻度
胃炎	高頻度
胃食道逆流性疾患	高頻度
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	高頻度
発疹	高頻度

アログリプチン

市販後の経験

市販後に自発報告された副作用を表 3 に示す。

表 3：市販後に自発報告されたアログリプチンの副作用	
器官別大分類 副作用	**副作用発現頻度**
免疫系障害	
過敏症	頻度不明
胃腸障害	
急性膵炎	頻度不明
肝胆道系障害	
肝不全を含む肝機能障害	頻度不明
皮膚および皮下組織障害	
スティーブンス・ジョンソン症候群を含む剥脱性皮膚状態	頻度不明
多形紅斑	頻度不明
血管浮腫	頻度不明
蕁麻疹	頻度不明

メトホルミン

臨床試験データおよび市販後の経験

臨床試験および市販後において報告された副作用を表4に示す。

表4：臨床試験データおよび市販後経験から特定したメトホルミン副作用頻度	
器官別大分類 副作用	**副作用発現頻度**
代謝および栄養障害	
乳酸アシドーシス	極めてまれ
ビタミンB12欠乏症	極めてまれ
神経系障害	
金属味	高頻度
胃腸障害	
腹痛	極めて高頻度
下痢	極めて高頻度
食欲喪失	極めて高頻度
悪心	極めて高頻度
嘔吐	極めて高頻度
肝胆道系障害	
肝炎	極めてまれ
肝機能検査値異常	極めてまれ
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	極めてまれ
そう痒症	極めてまれ
蕁麻疹	極めてまれ

選別した副作用についての概要

乳酸アシドーシス：1000人年あたり0.03件（4.4参照）。

メトホルミンの長期投与とビタミンB12の吸収低下との関連が認められているが、通常は臨床的に重要ではないと考えられる。しかし、極めてまれに臨床的に重要なB12欠乏症に至ることがある（例：巨赤芽球性貧血）。

胃腸系症状は治療開始時に最も高頻度に生じるが、大半の症例では自然消失する。これらの症状は、メトホルミンを1日2回、食中または食後に服用することにより予防できると思われる。

メトホルミンを中止することにより肝炎または肝機能検査異常が軽快した症例も報告されている。

疑わしい副作用の報告

医薬品承認後に疑わしい副作用を報告することは重要である。報告により、医薬品のリスク/ベネフィット比を継続的にモニタリングすることが可能になる。医療専門家は付属書Vに列記した国の副作用報告制度を通じて全ての疑わしい副作用報告を提出するよう求められている。

4.9　過量投与

Vipdomet の過量投与について入手可能なデータはない。

アログリプチン

臨床試験でのアログリプチン最大投与量は、健康被験者を対象にした単回投与における 800 mg であり、2 型糖尿病患者を対象にした 1 日 1 回 14 日間投与における 400 mg であった（アログリプチン推奨一日用量 25 mg のそれぞれ 32 倍と 16 倍）。

メトホルミン

メトホルミンの大過量投与や併用リスクとして、乳酸アシドーシスに至るおそれがある。乳酸アシドーシスは医学的緊急事態であり、病院にて治療されなければならない。

処置

過量投与発生時には、患者の臨床状態に応じて適切な支持療法を施すこと。

アログリプチンは血液透析では最小量しか除去されない（3 時間の血液透析により除去されるのは約 7%）。従って、血液透析は、過量投与されたアログリプチンを除去する目的では臨床上の有益性がほとんどない。腹膜透析によりアログリプチンが除去されるかは不明である。

乳酸とメトホルミンを除去するために最も効果的な方法は血液透析である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：糖尿病用薬、経口血糖降下薬配合剤。

ATC コード：A10BD13

作用機序および薬力学的効果

Vipdomet は、補完的かつ特異的な作用機序を有する 2 種類の糖尿病用薬、すなわち、ジペプチジルペプチターゼ 4（DPP-4）阻害薬であるアログリプチンと、ビグアナイド系に分類されるメトホルミンとを配合し、2 型糖尿病患者における血糖コントロールを改善した医薬品である。

アログリプチン

アログリプチンは、強力かつ高度に選択的な DPP-4 阻害薬であり、DPP-4 に対しては、DPP-8 や DPP-9 など他の関連酵素に対するよりも 10,000 倍超高い選択性を有する。DPP-4 は、インクレチンホルモン、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、および GIP（グルコース依存性インス

リン分泌ポリペプチド）の急速分解に関与している主要酵素であり、GLP-1、GIP は腸から分泌され、食事に反応して濃度が上昇する。GLP-1 と GIP はインスリンの生合成や膵β細胞からの分泌を促進する一方で、GLP-1 はグルカゴンの分泌および肝グルコースの産生を阻害する。アログリプチンはグルコース依存性メカニズムを介して血糖コントロールを改善するものであり、従って、グルコース値が高いときにはインスリンの分泌を増加させ、グルカゴンの分泌を抑制する。

メトホルミン

メトホルミンは抗高血糖作用を有するビグアナイド系薬剤の 1 つで、基礎血糖値および食後血糖値を共に低下させる。インスリン分泌を促進することはなく、従って、低血糖を生じさせることはない。

メトホルミンは 3 つのメカニズムを介して作用すると考えられている。

- 糖新生およびグリコーゲン分解を阻害することにより肝グルコース産生を低下させる。
- 筋肉におけるインスリン感受性をわずかに上昇させ、末梢でのグルコースの取り込みと利用率を改善させる。
- 腸管内グルコース吸収を遅延させる。

メトホルミンは、グリコーゲンシンターゼに作用することにより、細胞内グリコーゲンの合成を刺激する。さらに、特異的な種類の膜グルコーストランスポーター（GLUT- 1 および GLUT-4）の輸送能を向上させる。

ヒトでは、メトホルミンは、血糖に対する作用とは独立して脂質代謝に好影響を与える。このような効果は、中長期の対照臨床試験において臨床用量で認められている。メトホルミンは総コレステロール値、LDL コレステロール値およびトリグリセライド値を低下させる。

臨床効果

Vipdomet の有効性を裏付けるため、アログリプチンとメトホルミンを別錠剤としての併用投与を含めた臨床試験を実施した。生物学的同等性試験の結果、Vipdomet フィルムコーティング錠は、別々の錠剤として併用投与した、相当する用量のアログリプチンとメトホルミンに対して生物学的同等性を示した。

アログリプチンとメトホルミンの併用試験では、メトホルミン単独投与後の 2 剤併用療法、および、チアゾリジンジオンまたはインスリンにアログリプチンを追加治療した場合について検討した。

アログリプチン 25 mg を 2 型糖尿病患者に投与したとき、25 mg 単回投与でも 1 日 1 回投与 14 日目でも投与後 1～2 時間以内に DPP-4 に対する阻害のピークが出現し 93%を超えた。DPP-4 に対する阻害は 14 日目の投与 24 時間後においても 81%超が維持されていた。摂食 4 時間後のグルコース濃度を、朝食、昼食、夕食について平均化したとき、1 日 1 回アログリプチン 25

mg の 14 日間投与では、プラセボで補正したベースラインからの平均減少値は-35.2 mg/dL であった。

アログリプチン 25 mg は、単独でもピオグリタゾン 30 mg との併用でも、投与 16 週目にプラセボと比較したとき、食後グルコース値および食後グルカゴン値を有意に低下させた一方で、食後活性型 GLP-1 値を有意に上昇させた（$P<0.05$）。さらに、アログリプチン 25 mg 単独でもピオグリタゾン 30 mg との併用でも、投与 16 週目にプラセボと比較したとき、食後総トリグリセライド $AUC_{(0-8)}$ 付加変化量測定値におけるベースラインからの統計的に有意な（$P<0.001$）減少が認められた。

アログリプチンとメトホルミンの併用療法による血糖コントロールの有効性および安全性を検討するために実施した第 III 相、二重盲検、プラセボ対照または実薬対照の 7 試験に、アログリプチンとメトホルミン治療を受けていた患者 4,202 例を含めた 2 型糖尿病患者計 7,151 例が参加した。試験に参加したアログリプチン/メトホルミン投与患者のうち 696 例は 65 歳以上であった。

全体として、推奨 1 日用量 25 mg アログリプチンとメトホルミンとの併用により血糖コントロールは改善された。この臨床効果は、対照との比較において、グリコヘモグロビン（HbA1c）値および空腹時血糖値のベースラインから試験終了時までの臨床的に有意義かつ統計的に有意な減少に基づいて判定した。HbA1c 値の減少は、腎機能障害、年齢、性別、ボディ・マス・インデックスなど、異なるサブグループ間で同等であり、人種差（例：白人と白人以外）はわずかであった。対照との比較で臨床的に意義のある HbA1c 値の減少は、ベースラインにおける基礎治療の如何にかかわらず認められた。ベースライン HbA1c 値が高いほど HbA1c 値の減少が大きいという関連性が認められた。全般的に、アログリプチンの体重および脂質に対する効果は明確でなかった。

アログリプチンを Add-on 治療としてメトホルミンに併用する治療法

アログリプチン 25 mg1 日 1 回の、メトホルミン塩酸塩治療（平均投与量＝1,847 mg）への追加併用療法は、プラセボへの追加併用療法と比較したとき、投与 26 週目の HbA1c 値および空腹時血糖値においてベースラインからの統計的に有意な改善を認めた（表 5）。投与 26 週目に HbA1c 値を 7.0%以下に低下させる目標を達成した患者の割合については、アログリプチン 25 mg 追加治療群（44.4%）がプラセボ追加治療群（18.3%）を有意に上回っていた（$P<0.001$）。

アログリプチン 25 mg1 日 1 回の、メトホルミン塩酸塩治療（平均投与量＝1,835 mg）への追加併用療法は、投与 52 週目、104 週目の HbA1c 値においてベースラインからの改善を認めた。投与 52 週におけるアログリプチン 25 mg とメトホルミンの併用による HbA1c 値の減少（-0.76%、表 6）はグリピジド（平均投与量＝5.2 mg）とメトホルミン塩酸塩との併用療法により得られた改善と同等であった（平均投与量＝1,824 mg、-0.73%、表 6）。投与 104 週目におけるアログリプチン 25 mg とメトホルミンとの併用による HbA1c 値の減少（-0.72%、表 6）はグリピジドとメトホルミンとの併用療法による減少（-0.59%）を上回っていた。アログリプチン 25 mg とメトホルミンとの併用による投与 52 週目における空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、グリピジドとメトホルミンの併用による平均変化量を有意に上回っていた（$P<0.001$）。投与 104 週までにアログリプチン 25 mg とメトホルミンとの併用による空腹

時血糖値のベースラインからの平均変化量は-3.2 mg/dL であったのに対して、グリピジドとメトホルミンとの併用による平均変化量は 5.4 mg/dL であった。HbA1c 値を 7.0%以下に低下させる目標を達成した患者の割合については、アログリプチン 25 mg とメトホルミンとの併用群（48.5%）が、グリピジドとメトホルミンとの併用群（42.8%）を上回っていた（$P<0.004$）。

アログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 1,000 mg との 1 日 2 回併用は、アログリプチン 12.5 mg 単独の 1 日 2 回投与、メトホルミン塩酸塩 1,000 mg 単独の 1 日 2 回投与のいずれと比較しても 26 週目の HbA1c 値および空腹時血糖値においてベースラインからの統計的に有意な改善を示した。投与 26 週目に HbA1c 値を 7.0%未満に低下させる目標を達成した患者の割合については、アログリプチン 12.5 mg とメトホルミン塩酸塩 1,000 mg との 1 日 2 回併用群（59.5%）が、アログリプチン 12.5 mg 単独の 1 日 2 回投与群（20.2%, $P<0.001$）、メトホルミン塩酸塩 1,000 mg 単独の 1 日 2 回投与群（34.3%, $P<0.001$）のいずれと比較しても、有意に上回っていた。

アログリプチンをメトホルミンとチアゾリジンジオンの併用に追加する治療法

アログリプチン 25 mg1 日 1 回の、ピオグリタゾン治療（平均投与量＝35.0 mg、メトホルミンまたはスルホニルウレアの有無にかかわらず）への追加併用療法は、プラセボの追加併用療法と比較したとき、投与 26 週目の HbA1c 値および空腹時血糖値においてベースラインからの統計的に有意な改善を示した（表 5）。プラセボと比較して臨床的に意義のある HbA1c 値の減少は、アログリプチン 25 mg 群において、患者がメトホルミンまたはスルホニルウレアの併用投与を受けていたか否かにかかわらず認められた。HbA1c 値を 7.0%以下に低下させる目標を投与 26 週目に達成した患者の割合については、アログリプチン 25 mg 群（49.2%）がプラセボ群（34.0%）を有意に上回っていた（$P=0.004$）。

アログリプチン 25 mg1 日 1 回の、ピオグリタゾン 30 mg とメトホルミン塩酸塩（平均投与量＝1,867.9 mg）との併用療法への追加併用療法は、52 週目の HbA1c 値においてベースラインからの改善を示したが、その改善は、ピオグリタゾン 45 mg とメトホルミン塩酸塩（平均投与量＝1,847.6 mg、表 6）との併用療法による改善と比較して非劣性であるだけでなく、統計的に優性であった。アログリプチン 25 mg とピオグリタゾン 30 mg およびメトホルミンとの併用療法により得られた HbA1c 値の有意な減少は、ピオグリタゾン 45 mg とメトホルミンとの併用療法と比べて、治療期間 52 週全体を通じて一貫していた（全測定時点において $P<0.001$）。さらに、52 週目にアログリプチン 25 mg＋ピオグリタゾン 30 mg およびメトホルミンにより達成された空腹時血糖値（FPG）においてベースラインからの平均変化量は、ピオグリタゾン 45 mg とメトホルミンとの併用に比べ有意に大きなものであった（$P<0.001$）。投与 52 週目に HbA1c 値を 7.0%以下に低下させる目標を達成した患者の割合については、アログリプチン 25 mg＋ピオグリタゾン 30 mg およびメトホルミン併用療法群（33.2%）がピオグリタゾン 45 mg とメトホルミンの併用療法群（21.3%）を有意に上回っていた（$P<0.001$）。

アログリプチンをインスリンとメトホルミンに追加併用する治療法

アログリプチン 25 mg1 日 1 回の、インスリン治療（平均投与量＝56.5 IU、メトホルミンの有無にかかわらず）への追加併用療法は、プラセボの追加併用療法と比較したとき、投与 26 週目における HbA1c 値および FPG のベースラインからの有意な改善を示した（表 5）。プラセボと比較して臨床的に意義のある HbA1c 値の減少は、アログリプチン 25 mg 群において、患者

がメトホルミンの併用投与を受けているか否かにかかわらず認められた。HbA1c 値を 7.0%以下に低下させる目標を投与 26 週目に達成した患者の割合については、アログリプチン 25 mg 群（7.8%）がプラセボ群（0.8%）を上回っていた。

表 5：プラセボ対照試験（FAS、LOCF）によるアログリプチン 25 mg 投与 26 週目における HbA1c 値のベースラインからの変化（%）

試験	ベースラインの HbA1c 平均値（%）（SD）	HbA1c 値のベースラインからの平均変化量（%）[+]（SE）	プラセボ補正による HbA1c 値のベースラインからの変化量（%）[+]（両側 95% CI）
プラセボ対照追加併用試験			
アログリプチン 25 mg 1 日 1 回とメトホルミン（n＝203）	7.93 (0.799)	-0.59 (0.054)	-0.48* (-0.67, -0.30)
アログリプチン 25 mg 1 日 1 回とスルホニルウレア（n＝197）	8.09 (0.898)	-0.52 (0.058)	-0.53* (-0.73, -0.33)
アログリプチン 25 mg 1 日 1 回とチアゾリジンジオン±メトホルミンまたはスルホニルウレア（n＝195）	8.01 (0.837)	-0.80 (0.056)	-0.61* (-0.80, -0.41)
アログリプチン 25 mg 1 日 1 回とインスリン±メトホルミン（n＝126）	9.27 (1.127)	-0.71 (0.078)	-0.59* (-0.80, -0.37)

FAS＝最大の解析対象集団
LOCF＝最終観測時点での測定値で代用する方法
[+]以前の抗血糖症治療状況およびベースライン値により調整した最小二乗平均
*プラセボ治療またはプラセボ＋併用治療に対する比較 $P<0.001$

表 6：実薬対照試験（PPS、LOCF）によるアログリプチン 25 mg 投与の HbA1c 値のベースラインからの変化（%）

試験	ベースラインの HbA1c 平均値（%）（SD）	HbA1c 値のベースラインからの平均変化量（%）[+]（SE）	治療補正による HbA1c 値のベースラインからの変化量（%）[+]（片側 CI）
追加併用試験			
アログリプチン 25 mg 1 日 1 回とメトホルミン対スルホニルウレア+メトホルミン			
52 週目における変化（n=382）	7.61 (0.526)	-0.76 (0.027)	-0.03 (無限大、0.059)
104 週目における変化（n=382）	7.61 (0.526)	-0.72 (0.037)	-0.13* (無限大、-0.006)
アログリプチン 25 mg 1 日 1 回とチアゾリジンジオン＋メトホルミン対滴定用チアゾリジンジオン+メトホルミン			
26 週目における変化	8.25	-0.89	-0.47*

(n=303)	(0.820)	(0.042)	(無限大、-0.35)
52 週目における変化 (n=303)	8.25 (0.820)	-0.70 (0.048)	-0.42* (無限大、-0.28)
PPS＝臨床試験実施計画書に適合した対象集団 LOCF＝最終観測時点での測定値で代用する方法 *統計的に非劣性および優性が実証された +以前の抗血糖症治療状況およびベースライン値により調整した最小二乗平均			

高齢者（65 歳以上）

2 型糖尿病で 65 歳以上の患者を対象としたサブグループ解析の結果、推奨用量におけるアログリプチンおよびメトホルミンの有効性および安全性は、65 歳未満の患者から得られたプロファイルに一致していた。

臨床上の安全性

心血管の安全性

13 試験データの併合解析において、心血管死、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中の全発症率は、アログリプチン 25 mg 群、実薬対照群、およびプラセボ群の間で同等であった.

さらに、直近（15～90 日）に急性冠症候群を発症した患者の心血管死、非致死性心筋梗塞、及び非致死性脳卒中を複合したイベントの最初の発現までの時間を含んだ主要有害心血管イベント（MACE）への、プラセボを対照としてアログリプチン（標準治療に追加）の影響を検討するために、心血管の潜在的高リスクのある 5,318 例の患者に心血管の安全性の前向き無作為化アウトカム試験を実施した。ベースライン値として、患者の平均年齢は 61 歳、糖尿病の平均罹患期間は 9.2 年、平均 HbA1c 値は 8.0%であった。

アログリプチンはプラセボと比較して、MACE のリスクを増大させないことが示された[ハザード比：0.96、99%片側信頼区間：0-1.16]。アログリプチン群において、11.3%の患者が MACE を発現したのに対してプラセボ群は 11.8%の患者であった。

表 7：心血管アウトカム試験における MACE		
	患者数 (%)	
	アログリプチン 25 mg 群	**プラセボ群**
	N=2,701	N=2,679
主要複合エンドポイント[心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の最初の事象]	**305 (11.3)**	**316 (11.8)**
心血管死*	89 (3.3)	111 (4.1)
非致死性心筋梗塞	187 (6.9)	173 (6.5)
非致死性脳卒中	29 (1.1)	32 (1.2)
*全体としてアログリプチン群では 153 例 (5.7%)、プラセボ群では 173 例 (6.5%) が死亡した (原因を問わない死亡率)		

副次 MACE 複合エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び不安定狭心症による緊急血行再建）にて、703 例の患者がイベントを発現した。副次 MACE 複合エ

ンドポイントにおいて、アログリプチン群では 12.7% (344 例) に対してプラセボ群では 13.4% (359 例) がイベントを発現した[ハザード比:0.95、99%片側信頼区間 : 0-1.14]

低血糖

12 試験データの併合解析において、低血糖症状全体の発症率は、アログリプチン 25 mg 投与群がアログリプチン 12.5 mg 投与群、実薬対照群、およびプラセボ群より低かった (それぞれ 3.6%、4.6%、12.9%、6.2%)。症状の程度は、大多数においては軽度から中等度であった。重度の低血糖症状の全発症率はアログリプチン 25 mg 投与群とアログリプチン 12.5 mg 投与群は同程度であり、実薬対照群およびプラセボ群より低かった (それぞれ 0.1%、0.1%、0.4%、0.4%)。心血管の前向き無作為化アウトカム試験において、低血糖の報告は標準治療に加えてプラセボを投与した患者 (6.5%) とアログリプチンを投与した患者 (6.7%) で同程度であった。

アログリプチン単独療法の臨床試験において低血糖症状の発症率はプラセボ群と同程度であり、スルホニルウレアに追加併用した別の臨床試験においてはプラセボ群より低かった。

低血糖症状の発症率は、チアゾリジンジオンとメトホルミンとの 3 剤併用、およびインスリンとの併用において高く、他の DPP-4 阻害薬について認められた程度であった。

2 型糖尿病患者 (65 歳以上) は 65 歳未満の患者よりも低血糖症に罹患しやすいと考えられる。12 試験データの併合解析において、低血糖症状の全発症率は、アログリプチン 25 mg を投与した 65 歳以上の患者 (3.8%) と 65 歳未満の患者 (3.6%) の間で同程度であった。

小児

欧州医薬品庁は、Vipdomet による 2 型糖尿病治療の試験において、小児集団に対する試験結果を提出する義務を免除している (小児等に対する使用については 4.2 参照)。

5.2 薬物動態特性

健康被験者を対象とした生物学的同等性試験の結果、Vipdomet フィルムコーティング錠は、個別の錠剤として併用投与した、相当する用量のアログリプチンとメトホルミンに対して生物学的同等性を示した。

1 日 1 回アログリプチン 100 mg と 1 日 2 回メトホルミン塩酸塩 1,000 mg を 6 日間、健康被験者に併用投与した結果、アログリプチンおよびメトホルミンの薬物動態において臨床的に意義のある影響は認められなかった。

Vipdomet を食事と共に摂取した結果、アログリプチンおよびメトホルミンの総曝露量 (AUC) に変化は認められなかった。しかし、Vipdomet を食事と共に摂取したとき、アログリプチン、メトホルミンの最高平均血漿中濃度は、それぞれ 13%、28%減少した。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}に1.5時間の遅延が認められた。これらの変化が臨床的に重要である可能性は低いと考えられる（下記参照）。

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。メトホルミンに関連する胃腸の望ましくない作用を減少させるため食事と一緒に服用すること（4.2参照）。

小児および18歳未満の若年者におけるVipdometの薬物動態は確立されていない。入手可能なデータはない（4.2参照）。

以下の項に、Vipdometの個別成分（アログリプチン/メトホルミン）の薬物動態特性について、各成分の（SmPC）に記載された報告に基づき概略を記す。

アログリプチン

アログリプチンの薬物動態は、健康被験者と2型糖尿病患者の間で同等であることが明らかにされている。

吸収

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。

高脂肪食と共に摂取した結果、アログリプチンの総曝露量および最大曝露量に変化は認められなかった。従って、アログリプチンは、食事の有無にかかわらず投与可能である。

最大800 mgを健康被験者に単回経口投与した後、アログリプチンは速やかに吸収され、最高血漿中濃度には投与後1～2時間後（T_{max}中央値）に達した。

複数回投与後、臨床上意義のある蓄積は、健康被験者においても2型糖尿病患者においても認められなかった。

アログリプチンの総曝露量および最大曝露量は、単回投与の6.25 mgから最大100 mg（治療領域を網羅）までの間で比例的に増加した。被験者間におけるアログリプチンAUCの変動係数は低値（17%）であった。

分布

アログリプチン12.5 mgを健康被験者に単回静脈投与した後、最終消失相の分布容積は417 Lであり、本剤は組織に良好に分布されていることが示された。

アログリプチンの血漿タンパク結合率は20～30%である。

生体内変換

アログリプチンは広範な代謝を受けず、投与量の60～70%は未変化体として尿中に排泄される。

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}C]経口投与後に検出されている。M-Iは活性代謝物で、アログリプチンに類似するDPP-4に対して高度の選択性を有する阻害体である。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。

*In vitro*試験で、アログリプチンは、25 mg推奨用量により達した濃度において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9を誘導せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4を阻害しないことが示された。*In vitro*試験ではアログリプチンはCYP3A4に対して弱い誘導作用をもつことが示されたが、*in vivo*試験ではアログリプチンのCYP3A4に対する誘導作用は示されなかった。

*In vitro*試験で、アログリプチンは腎トランスポーターであるOAT1、OAT3、OCT2に対する阻害作用を示さなかった。

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*)-エナンチオマーは治療量では検出不能である。

排泄

アログリプチンは約21時間の平均終末相半減期（$T_{1/2}$）にて排泄された。

アログリプチン[^{14}C]の経口投与後、総放射活性の76%が尿中に排泄され、13%が便中に回収された。

平均腎クリアランス（170 mL/分）は平均推算糸球体濾過量（120 mL/分）を上回っており、能動的な腎排泄が示唆される。

時間依存性

単回投与後のアログリプチン総曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）は、1日1回6日間投与後の1投与間隔における曝露量（$AUC_{(0\text{-}24)}$）と同等であった。すなわち、複数回投与後におけるアログリプチンの動態に時間依存性がないことが示された。

特別な集団

腎機能障害

アログリプチン 50 mg 単一用量を腎機能障害の程度（Cockcroft-Gault 式を用いたクレアチニンクリアランス（CrCl））が異なる患者 4 群に投与した。腎機能障害の程度を、軽度（CrCl =＞50 mL/分～≦80 mL/分）、中等度（CrCl =≧30 mL/分～≦50 mL/分）、重度（CrCl =＜30 mL/分）、および血液透析を要する末期腎疾患に分類した。

軽度腎機能障害患者ではアログリプチン AUC が約 1.7 倍増加したことが認められた。しかし、当該患者群における AUC 値の分布は対照被験者群の分布と同一範囲内にあったことから、軽度腎機能障害患者に対するアログリプチンおよび Vipdomet の用量調節は不要である（4.2 参照）。

中等度・重度腎機能障害患者、および血液透析を要する末期腎疾患の患者においては、アログリプチン全身曝露はそれぞれ 2 倍、および 4 倍であることが認められた。（末期腎疾患の患者にはアログリプチン投与後ただちに血液透析を受けさせた。透析液平均濃度に基づくと、アログリプチンの約 7%が 3 時間の血液透析中に除去された）。従って、腎機能が正常な患者におけるアログリプチンの全身曝露と同等の全身曝露を維持するために、中等度または重度の腎機能障害患者、および透析を要する末期腎疾患の患者に対しては、より低用量のアログリプチンを用いること（上記および 4.2 参照）。

肝機能障害
中等度肝機能障害患者におけるアログリプチン総曝露量は対照被験者に比べて約 10%低下し、最大曝露量は約 8%低下した。低下の度合いは臨床的に意義のあるものとは考えられなかった。従って、軽度から中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 5～9）に対する用量調節は不要である。重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア＞9）に対する試験は実施していない。

年齢、性別、人種、体重
年齢（65～81 歳）、性、人種（白人、黒人、アジア人）、および体重が、アログリプチンの薬物動態に及ぼす臨床的に意義のある影響は認められていない。用量調節は不要である（4.2 参照）。

小児等
小児や 18 歳未満の若年者に対する本剤の薬物動態は確立していない。入手可能なデータはない（4.2 および上記参照）。

メトホルミン

吸収

メトホルミンの経口投与後、最高血漿中濃度（C_{max}）には投与約 2.5 時間後（T_{max}）に達した。メトホルミン塩酸塩錠剤 500 mg および 850 mg の絶対的バイオアベイラビリティは健康被験者において 50～60%である。経口投与後、便中に回収された未吸収画分は 20～30%であった。

経口投与後、メトホルミンの吸収は飽和性で不完全である。メトホルミン吸収の薬物動態は非直線型であると考えられる。

推奨用量を推奨された投与計画に従って投与したとき、血漿中濃度は24～48時間以内に定常状態に達するが通常は1 μg/mL未満である。対照臨床試験において、メトホルミンの最大血漿中濃度（C_{max}）は最大用量でも4 μg/mLを超えなかった。

食事はメトホルミンの吸収度をわずかに遅延または減少させる。メトホルミン塩酸塩錠剤850 mgの経口投与後、最大血漿中濃度は40%、AUCは25%減少し、最大血漿中濃度到達時間（T_{max}）は35分遅延した。これらの所見における臨床的意義は不明である。

分布

血漿タンパクとの結合はごくわずかである。メトホルミンは赤血球画分に移行する。血中での最大濃度は、血漿中での最大濃度より低値であり、ほぼ同時に到達すると考えられる。赤血球は二次的な分布区画である可能性が高い。平均分布容積（V_d）は63～276 Lの範囲である。

生体内変換

メトホルミンは未変化体のまま尿中に排泄される。代謝物はヒトでは同定されていない。

排泄

メトホルミンの腎クリアランスは＞400 mL/分であり、糸球体濾過および尿細管分泌を通じて排泄されることが示されている。経口投与後、見かけの終末相消失半減期は約6.5時間である。

腎機能が障害されているとき、腎クリアランスはクレアチニンクリアランスに比例して低下する。従って、消失半減期が延長し、血漿中メトホルミン濃度の増加に至る。

Vipdomet

特別な集団

腎機能障害
メトホルミンを含有成分としているため、本剤は中等度または重度の腎機能障害患者、もしくは透析を要する末期腎疾患の患者に用いないこと（4.2参照）。

肝機能障害
本剤は肝機能障害のある患者に用いないこと（4.2参照）。

5.3　前臨床安全性データ

アログリプチンとメトホルミンの併用療法による新たな毒性は生じず、両成分におけるトキシコキネティクス（毒性試験における全身的曝露の評価）に関する影響も認められなかった。

ラットで、アログリプチン、メトホルミンのヒト最大推奨用量である、25 mg/日、2000 mg/日のそれぞれ約28～29倍、約2～2.5倍の曝露マージンでの併用投与後、治療に関連する胎児毒性は発生しなかった。より高用量のメトホルミンを用いた併用投与（アログリプチン、メトホルミンのヒト最大推奨用量のそれぞれ20倍、5～6倍の曝露マージン）では少数の胎児において催奇形性（小眼球症、眼球のわずかな突出、口蓋裂）が認められた。

以下のデータはアログリプチンまたはメトホルミンを個別に投与した試験から得られた所見である。

アログリプチン

通常の安全性薬理試験および毒性試験に基づく非臨床データではヒトに対する特別な害は認められなかった。

ラットとイヌを対象に、それぞれ最大で26週および39週にわたって実施した反復毒性試験における無毒性量（NOAEL）に基づき、曝露マージンをヒトにおけるアログリプチン推奨1日用量25 mgのそれぞれ147倍、227倍であると特定した。

アログリプチンは*in vitro*および*in vivo*での標準的な遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。

ラットとマウスを対象に実施した2年間の発がん性試験においてアログリプチンは発がん性を示さなかった。試験に使用した最小用量（ヒト曝露量の27倍）において軽微～軽度の一過性細胞過形成が雄のラットの膀胱で認められたが、明確なNOEL（最大無作用量）は特定できなかった。

ヒト推奨用量での曝露量をはるかに上回る最大全身曝露量においても、ラットの受胎能、生殖行動、初期胚発生に関する有害作用は認められなかった。生殖行動には影響がなかったものの、ヒト推奨用量をはるかに上回る投与量で、異常精子数のわずかな統計上の増加が雄に認められた。

ラットで、アログリプチンの胎盤通過が認められた。

ヒト推奨用量での曝露量をはるかに上回るNOAELで全身曝露したラットとウサギにおいて、アログリプチンに催奇形性は認められなかった。より高用量のアログリプチンでも催奇形性は示されなかったものの、母体への毒性が示され、胎仔における骨形成の遅延および/または欠如ならびに体重減少との関連が認められた。

ラットの出生前および出生後の発育試験では、ヒト推奨用量による曝露をはるかに上回る曝露において、成長中の胚に対する有害作用や、出生仔の生育および成長に対する影響は認められなかった。より高用量のアログリプチンでは出生仔の体重が減少し、それに付随すると考えられる発育への影響が認められた。

授乳中のラットに対する試験で、アログリプチンは乳中に分泌されることが示された。

4 週および 8 週にわたる反復投与後、アログリプチンに関連する幼若ラットへの影響は見られなかった。

メトホルミン

安全性薬理、反復毒性、遺伝毒性、発がん性、および生殖毒性に関する通常の試験に基づくメトホルミンの前臨床データにおいて、ヒトに対する特別な害は認められなかった。

6. 薬剤特性

6.1 添加物リスト

錠剤内核

マンニトール
結晶セルロース
ポビドン
クロスポビドン
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

ヒプロメロース
タルク
二酸化チタン（E171）
黄色三二酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 貯法上の留意点

本剤は特別な貯蔵方法を必要としない。

6.5 容器・包装単位

ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）/ポリ塩化ビニル（PVC）ブリスター包装、プッシュスルー式アルミニウム箔蓋付き。包装単位：フィルムコーティング錠 10、14、20、28、56、60、98、112、120、180、196、196（2×98 マルチパック）、200 錠

上記包装単位の一部が販売されていないことがある。

6.6　廃棄に関する留意点

未使用医薬品または廃棄物は当該国の規則に従い廃棄すること。

7.　製造販売業者

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Denmark

8.　販売承認番号

EU/1/13/843/013-024, 026

9.　初回承認日/承認更新日

初回承認日：2013 年 9 月 19 日

10.　改訂日

2015 年 1 月 15 日
本剤に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu.）にて入手可能である。

Company Core Data Sheet
Alogliptin Benzoate/
Metformin Hydrochloride [redacted])

Approved by [redacted]: Documentation on file

[redacted]

[redacted]

Date

CCDS on Alogliptin Benzoate/ Metformin Hydrochloride (Version [redacted]

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

This Company Core Data Sheet (CCDS) is a document prepared by Takeda Pharmaceutical Company Limited containing, in addition to safety information, material relating to indications, dosing, pharmacology and other information concerning the product.

CCDS includes Company Core Safety Information (CCSI) which is identified using grey-shaded text. The CCSI is required to be listed in all countries where the company markets the drug, except where the local regulatory authorities specifically require a modification. The CCSI contains reference information by which adverse drug reactions (ADRs) are determined as listed or unlisted for the purpose of a Periodic Safety Update Report (PSUR) or other periodic safety reports submitted to Regulatory Authorities. Other general safety information is given as part of this CCDS.

Grey-shaded information in each section is considered to be mandatory for inclusion in all local Product Labeling. Other non-mandatory information is also included for consideration of inclusion in local Product Labeling. Information not included in the CCDS should not be added to local Product Labeling without prior agreement from [redacted]

[redacted]

※以下p3～36は非開示

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩） 2
表 1.7-2 同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩） 16
表 1.7-3 同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩） 22

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）

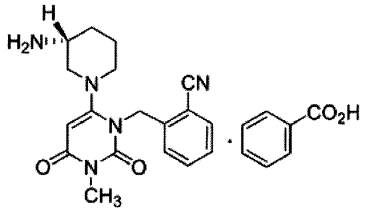
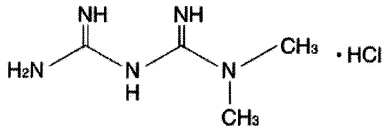
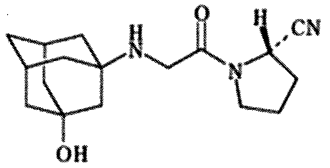
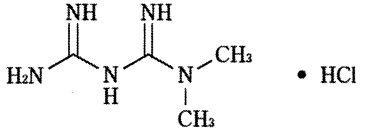
一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
販売名	イニシンク®配合錠	エクメット®配合錠 LD、エクメット®配合錠 HD
販売会社名	武田薬品工業株式会社	ノバルティス　ファーマ株式会社
承認年月日	－	2015/9/28
再評価年月 再審査年月	－ －	－ －
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	アログリプチン安息香酸塩  2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile monobenzoate $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$ 461.51 メトホルミン塩酸塩  1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 165.62	ビルダグリプチン  (2*S*)-1-{[(3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile $C_{17}H_{25}N_3O_2$ 303.40 メトホルミン塩酸塩  1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 165.62

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
剤型・含量	1 錠中にアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg を含有する、微赤色のフィルムコーティング錠	エクメット配合錠 LD：1 錠中にビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）250 mg を含有する、微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠 エクメット配合錠 HD：1 錠中にビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）500 mg を含有する、淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
効能・効果	2 型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2) 原則として、既にアログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとして 1 日 25 mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはアログリプチン安息香酸塩（アログリプチンとして 1 日 25 mg）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。 (3) 本剤投与中において、本剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。	2 型糖尿病 ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。 **〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉** (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2) 本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg）については、原則として、既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回又はメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。 (3) 本剤 HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg）については、原則として、既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。 (4) 本剤投与中において、本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。	通常、成人には 1 回 1 錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg）を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。 **〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉** (1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。 (2) ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤 LD から投与を開始すること。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
警　告	メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照） 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照）	重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照） 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」の項参照）
禁　忌	(1) 次に示す状態の患者［メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい］ 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害［腎臓におけるメトホルミン及びアログリプチンの排泄が減少する。］（「重要な基本的注意」の項参照） 3) 透析患者（腹膜透析を含む）［高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。］ 4) 重度の肝機能障害［肝臓における乳酸の代謝能が低下する。］（「重要な基本的注意」の項参照） 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態［乳酸産生が増加する。］ 6) 過度のアルコール摂取者［肝臓における乳酸の代謝能が低下する。］ 7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］ (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい。］ (4) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者［低血糖を起こすおそれがある。］ (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (6) 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (1) 乳酸アシドーシスの既往 (2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕 (4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕 (5) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 (6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 3. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕 4. 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 6. 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる患者又は状態 (1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照） (2) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足［低血糖を起こすおそれがある。］ (3) 激しい筋肉運動［低血糖を起こすおそれがある。］ (4) 軽度の腎機能障害患者［メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照） (5) 軽度～中等度の肝機能障害患者［メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照） (6) 感染症［メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］ (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (8) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用［メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］（「相互作用」の項参照） (9) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［アログリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照）	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる患者又は状態の患者 (1) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (2) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照） (4) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕 (7) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (8) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項参照）
	2. **重要な基本的注意** (1) メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照） 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照） 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の使用にあたっては、患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照） (2) 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照） 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用」の項参照） (4) 腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「高齢者への投与」の項参照） 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。[メトホルミン塩酸塩単剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3 mg/dL、女性 1.2 mg/dL 以上であった。] 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止を検討すること。 (5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。（「高齢者への投与」の項参照） (6) 本剤は低血糖を起こすおそれがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照） (7) アログリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (8) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (9) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (10) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観	3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (3) 本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又は AST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。〔肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性がある。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「4. 副作用」の項参照） (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンとの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「3. 相互作用」の項参照） (5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「3. 相互作用」の項参照） (6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「5. 高齢者への投与」の項参照） 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性 1.3 mg/dL、女性 1.2 mg/dL 以上であった。〕 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	察し、本剤を 2～3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (11) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。 (12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (13) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）を投与するなど適切な処置を行うこと。 (14) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。 (15) インスリン依存状態の 2 型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。 (16) アログリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。	(7) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4. 副作用」の項参照） (8) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (9) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。 (10) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。 (11) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (12) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 (13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。 (14) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩</th><th>ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>

3. 相互作用

アログリプチンは主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法・機序等</th></tr>
<tr><td>ヨード造影剤

腎毒性の強い抗生物質
ゲンタマイシン　等</td><td>併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>利尿作用を有する薬剤
利尿剤、
SGLT2 阻害剤　等</td><td>利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</td></tr>
<tr><td>糖尿病用薬[注 1)]
スルホニルウレア剤
グリメピリド、
グリベンクラミド、
グリクラジド、
トルブタミド　　等
速効型インスリン分泌促進薬
ナテグリニド、
ミチグリニドカルシウム水和物、
レパグリニド
α-グルコシダーゼ阻害剤
ボグリボース、
アカルボース、
ミグリトール
チアゾリジン系薬剤</td><td>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。
・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。</td></tr>
</table>

</td><td>

3. 相互作用

ビルダグリプチンは主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は 23%であった。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ヨード造影剤</td><td>併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。
ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。
（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</td><td rowspan="2">腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。</td></tr>
<tr><td>腎毒性の強い抗生物質
ゲンタマイシン等</td><td>併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>利尿作用を有する薬剤
利尿剤
SGLT2 阻害剤等</td><td>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</td><td>利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用を増強する薬剤
糖尿病用剤
スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤
ビグアナイド系薬剤</td><td>低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニル</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩		ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩		
使用上の注意（続き）	ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド、 エキセナチド、 リキシセナチド SGLT2 阻害剤 イプラグリフロジン　L-プロリン、 ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、 トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物　等 インスリン製剤		インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 SGLT2 阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬等 β-遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブラート系薬剤等	ウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照）低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	
	血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、 蛋白同化ホルモン剤　等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿剤、 ピラジナミド、	左記の薬剤と併用する場合には、本剤のインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分に注意すること。	たん白同化ホルモン剤		機序は不明である。
			血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
			ピラジナミド		機序は不明である。
			イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩

使用上の注意（続き）

アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩

イソニアジド、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤 等	
有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用によりメトホルミン又は左記の薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は左記の薬剤を減量するなど慎重に投与すること。

注 1）「重要な基本的注意(14)」の項参照

ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩

有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用によりメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用によるメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

承認時までに行われた国内臨床試験でアログリプチン 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与された例において 152 例中 4 例（2.6%）に副作用が認められた。なお、2 型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。

以下の副作用は、上記の試験あるいはアログリプチン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

（1）重大な副作用

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

2）低血糖（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された 241 例中、48 例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

主な副作用は便秘 7 例（2.9%）、アミラーゼ増加 6 例（2.5%）、下痢 5 例（2.1%）、悪心 4 例（1.7%）等であった。（承認時までの集計）

以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。

上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

（1）重大な副作用

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

2）肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：ALT（GPT）又は AST（GOT）、ALP、γ-GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

3）血管浮腫（頻度不明）：ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。 3）急性膵炎（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7）腸閉塞（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照） 8）間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3. 相互作用」の項参照） 4）低血糖（頻度不明）：低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照） 5）横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 7）腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照） 8）間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 9）類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	（2）その他の副作用 アログリプチン	（2）その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

アログリプチン

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

注 2）頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。
注 3）このような場合には投与を中止すること。

メトホルミン
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

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

注 4）自発報告又は同一成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明
注 5）乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
注 6）このような場合には投与を中止すること。
注 7）長期使用によりビタミン B12 の吸収不良があらわれることがある。

	頻度不明	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球数減少、血小板数減少、好酸球数増加	－	白血球数増加、貧血
神経系障害	味覚異常、頭重、頭痛、眠気	めまい・ふらつき	振戦
心臓障害	動悸	－	－
血管障害	－	－	高血圧
胃腸障害[注1)]	腹痛、食欲減退、消化不良、嘔吐、胃腸障害	便秘、アミラーゼ増加、下痢、悪心	胃炎、腹部不快感、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、胃食道逆流性疾患、リパーゼ増加
肝胆道系障害	γ-GTP 増加	－	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP 増加
腎及び尿路障害	クレアチニン増加、BUN 増加	－	－
代謝及び栄養障害	ケトーシス、カリウム増加、ビタミン B_{12} 減少[注2)]	－	乳酸増加、尿酸増加
筋骨格系障害	筋肉痛[注1)]	－	関節痛
皮膚障害	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、皮膚剥脱、水疱	－	多汗症
その他	けん怠感[注1)]、浮腫	空腹	無力症、CRP 増加、CK（CPK）-MB 増加、CK（CPK）増加、体重増加、悪寒

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）		注 1）胃腸症状、けん怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。 注 2）長期使用によりビタミン B12 の吸収不良があらわれることがある。
	5. 高齢者への投与 高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。 (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。［メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（【薬物動態】の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。］ (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、メトホルミンによる乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。 (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。	**5. 高齢者への投与** 高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。 (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。］ (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。 (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［メトホルミンでは、動物試験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。アログリプチンでは、動物試験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。］ (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［メトホルミン及びアログリプチンでは、動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、ビルダグリプチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	**8. 過量投与** 症状：メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起こることがある。［「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照］ 処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。	**8. 過量投与** 徴候、症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「4. 副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）また、外国人健康成人を対象としたビルダグリプチンの反復投与試験において、以下の症状及び検査所見が確認されている。 ビルダグリプチン 400 mg 投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の 2 倍以上）、600 mg 投与で、手足の浮腫、CK（CPK）増加、AST（GOT）増加、CRP 増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見はビルダグリプチン投与中止後に回復した。 処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。乳酸アシドーシスが認められた場合は、アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。なお、ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）
	10. その他の注意 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。	**10. その他の注意** (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。 (2) マウスを用いたビルダグリプチンの 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000 mg/kg/日（50 mg1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）の 199 倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000 mg/kg/日群の雌及び 250 mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。 (3) カニクイザルを用いたビルダグリプチンの 13 週間経口投与毒性試験において、50 mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する 5 mg/kg/日以上の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5 mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20 mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80 mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。 また、カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試

表 1.7-1　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）		験において、20 mg/kg/日以上の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK（CPK）、ALT（GPT）及びAST（GOT））の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40 mg/kg/日以上の用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。 なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。
添付文書作成年月	－	2016 年 4 月改訂（第 2 版）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩）

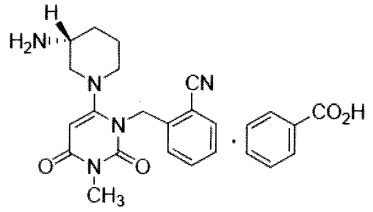
一般的名称	アログリプチン安息香酸塩
販売名	ネシーナ錠®25 mg、ネシーナ錠®12.5 mg、ネシーナ錠®6.25 mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社
承認年月日	2010/4/16 2010/8/20（効能･効果変更：チアゾリジン系薬剤との併用療法を追加） 2011/2/23（効能･効果変更：スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤との併用療法を追加） 2014/5/23（効能･効果変更：2 型糖尿病に変更）
再評価年月 再審査年月	－ －
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile monobenzoate $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$ 461.51
剤型・含量	1 錠中にアログリプチンとして 25 mg、12.5 mg 又は 6.25 mg を含有する、割線入りのフィルムコーティング錠 25 mg は黄色、12.5 mg は微黄色、6.25 mg は淡赤色
効能・効果	2 型糖尿病

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩
用法・用量	通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。（【薬物動態】の項参照） 中等度以上の腎機能障害患者における投与量 **血清クレアチニン (mg/dL)※ / クレアチニンクリアランス (Ccr, mL/min) / 投与量** 中等度腎機能障害患者：男性：1.4 < ~ ≤ 2.4、女性：1.2 < ~ ≤ 2.0 / 30 ≤ ～ < 50 / 12.5 mg、1 日 1 回 高度腎機能障害患者／末期腎不全患者：男性：> 2.4、女性：> 2.0 / < 30 / 6.25 mg、1 日 1 回 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。 ※：Ccr に相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65 kg）
禁　忌	(1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］ (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］ (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる患者又は状態 (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照） (2) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。］ (3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照） (4) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全［低血糖を起こすおそれがある。］ (5) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態［低血糖を起こすおそれがある。］ (6) 激しい筋肉運動［低血糖を起こすおそれがある。］ (7) 過度のアルコール摂取者［低血糖を起こすおそれがある。］ (8) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩）（続き）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩
使用上の注意（続き）	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照） (2) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (5) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。 (7) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (8) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）を投与するなど適切な処置を行うこと。 (9) インスリン依存状態の 2 型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。 (10) 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩）（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アログリプチン安息香酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>
3. 相互作用
本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法・機序等</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
スルホニルウレア剤
グリメピリド、
グリベンクラミド、
グリクラジド、
トルブタミド　等
速効型インスリン分泌促進薬
ナテグリニド、
ミチグリニドカルシウム水和物、
レパグリニド
α-グルコシダーゼ阻害剤
ボグリボース、
アカルボース、
ミグリトール
ビグアナイド系薬剤
メトホルミン塩酸塩、
ブホルミン塩酸塩
チアゾリジン系薬剤
ピオグリタゾン塩酸塩
GLP-1 受容体作動薬
リラグルチド、
エキセナチド、
リキシセナチド
SGLT2 阻害剤
イプラグリフロジン L-プロリン、
ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、
トホグリフロジン水和物、
ルセオグリフロジン水和物　等
インスリン製剤</td><td>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。
・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩）（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="3">アログリプチン安息香酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合
○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤
β-遮断薬、
サリチル酸製剤、
モノアミン酸化酵素阻害薬、
フィブラート系の高脂血症治療薬、
ワルファリン　等
○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤
アドレナリン、
副腎皮質ホルモン、
甲状腺ホルモン　等</td><td>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">4. 副作用
承認時までの国内の臨床試験では、1,668 例中の 346 例（20.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、低血糖、便秘、浮腫等であった。
外国の臨床試験では、396 例中の 78 例（19.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。
以下の副作用は、上記の試験あるいは自発報告で認められているものである（自発報告による副作用の頻度は不明とした）。
（1）重大な副作用
1）低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
2）急性膵炎（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3）AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5）筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6）腸閉塞（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）
7）間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アログリプチン安息香酸塩）（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アログリプチン安息香酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用
<table><tr><td></td><td>0.1～5%未満注 1)</td></tr><tr><td>1）過敏症注 2)</td><td>発疹、瘙痒、蕁麻疹</td></tr><tr><td>2）消化器</td><td>腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘</td></tr><tr><td>3）精神神経系</td><td>頭痛、めまい、四肢のしびれ</td></tr><tr><td>4）その他</td><td>倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血</td></tr></table>注 1）頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。
注 2）このような場合には投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。］
（2）授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］</td></tr>
<tr><td></td><td>7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td></tr>
<tr><td></td><td>8. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］</td></tr>
<tr><td>添付文書
作成年月</td><td>2014 年 10 月改訂（第 12 版）</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）

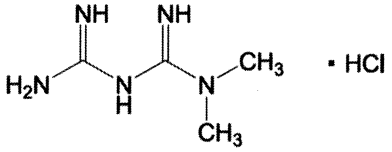
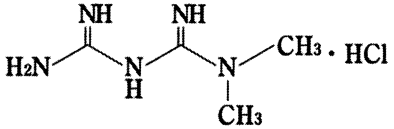
一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ®錠 250 mg、メトグルコ®錠 500 mg	グリコラン®錠 250 mg
販売会社名	大日本住友製薬株式会社	日本新薬株式会社
承認年月日	2010/1/20（250 mg） 2012/8/16（500 mg） 2014/8/29（用法・用量変更：小児に対する記載を追加）	1961 2006/8/4　（販売名変更：グリコラン®錠 250 mg に変更） 2007/12/4（剤型変更：フィルムコーティング錠に変更） 2009/5/20（効能･効果、用法･用量変更：スルホニルウレア系薬剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る旨の制限を削除等）
再評価年月 再審査年月	－ 2015/12	1993/3/4 －
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 165.62	 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 165.62
剤型・含量	1 錠中にメトホルミン塩酸塩 250 mg 又は 500 mg を含有する、白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠	1 錠中にメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する、白色の両面割線入りのフィルムコーティング錠
効能・効果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 （1）食事療法・運動療法のみ （2）食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 （1）食事療法・運動療法のみ （2）食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250 mg までとする。 通常、10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 500～1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,000 mg までとする。	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日量 500 mg より開始し、1 日 2～3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1 日最高投与量は 750 mg とする。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
警　告	重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕	重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。［「禁忌」の項参照］また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。
禁　忌	(1) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。「重要な基本的注意」の項参照〕 3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 4) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。「重要な基本的注意」の項参照〕 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕 6) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕 (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (4) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (6) 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 次に示す状態の患者［乳酸アシドーシスを起こしやすい。］ (1) 乳酸アシドーシスの既往 (2) 腎機能障害（軽度障害も含む） ［腎臓における本剤の排泄が減少する。］ (3) 透析患者（腹膜透析を含む） ［高い血中濃度が持続するおそれがある。］ (4) 肝機能障害 ［肝臓における乳酸の代謝能が低下する。］ (5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 ［乳酸産生が増加する。］ (6) 過度のアルコール摂取者 ［肝臓における乳酸の代謝能が低下する。］ (7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 (8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者 ［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。］ 3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 ［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。］ 4. 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 ［低血糖を起こすおそれがある。］ 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 （「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 6. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる状態の患者 (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (3) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕 (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7) 「相互作用」(1) に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる状態の患者 (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足 [低血糖を起こすおそれがある。] (2) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。] (3) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (4)「相互作用」(1) に示す薬剤との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者 （「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
	2. **重要な基本的注意** (1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕 (3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕 (4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤	2. **重要な基本的注意** (1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」の項参照） 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌」の項参照） 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照） (3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用」の項参照） (4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 1）腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3 mg/dL、女性 1.2 mg/dL 以上、小児では血清クレアチニン値 1.0 mg/dL 超であった（「臨床成績」の項参照）。〕 2）本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。 (5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕 (6) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。 (7) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (8) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (9) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3～4 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。 (10) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。	の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。 (5) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。 (6) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (7) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (8) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3～4 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。 (9) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
	3. 相互作用 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「薬物動態」の項参照〕	**3. 相互作用**

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩			メトホルミン塩酸塩		
使用上の注意（続き）	**併用注意**（併用に注意すること）			**併用注意**（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	(1) ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。	(1) ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。		腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
	利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤 等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。	利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤 等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
	(2) 血糖降下作用を増強する薬剤			(2) 血糖降下作用を増強する薬剤		
	糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダー	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観	併用による血糖降下作用の増強。	糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダー	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観	併用による血糖降下作用の増強

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩			メトホルミン塩酸塩		
使用上の注意（続き）	ゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤	察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。		ゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤	察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。	
	たん白同化ホルモン剤		機序不明	たん白同化ホルモン剤		機序不明
	グアネチジン		グアネチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。	グアネチジン		グアネチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	サリチル酸剤 アスピリン 等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。	サリチル酸剤 アスピリン 等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	β遮断剤 プロプラノロール 等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。	β遮断剤 プロプラノロール 等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
	(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤			(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤		
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩				メトホルミン塩酸塩			
使用上の注意（続き）		副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。		副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
		甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。		甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
		卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。		卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
		利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。		利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
		ピラジナミド		機序不明。		ピラジナミド		機序不明。
		イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。		イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
		ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。		ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
		フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。		フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
	(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。	(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。
	4. 副作用 本剤の承認時までの臨床試験において、成人では 640 例中 409 例（63.9%）、小児では 37 例中 19 例（51.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は成人では下痢（40.9%）、悪心（15.2%）、食欲不振（12.3%）、腹痛（10.5%）等、小児では下痢（29.7%）、悪心（18.9%）、腹痛（10.8%）等であった。（承認時） 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において、1219 例中 66 例（5.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（1.3%）等であった。（再審査終了時） （1）重大な副作用[注 1)] 1）乳酸アシドーシス（頻度不明） 乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。 2）低血糖（1～5%未満） 低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「臨床成績」の項参照〕 3）肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇	**4. 副作用** 総症例 2,455 例中、副作用の報告されたものは 525 例（21.38%）であり、その主なものは下痢 170 例（6.92%）、食欲不振 80 例（3.26%）、腹痛 52 例（2.12%）、悪心 41 例（1.67%）等の消化器症状である。 （再評価結果時） （1）重大な副作用 1）乳酸アシドーシス（頻度不明） 乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。 2）低血糖（頻度不明） 低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。 3）肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用[注 1)] 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器[注 2)]	下痢(15.3%)、悪心	食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐	腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
過敏症[注 3)]			発疹、瘙痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常		乳酸上昇	CK(CPK)上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加	ケトーシス
その他			めまい・ふらつき、全身倦怠感[注 2)]、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミン B_{12} 減少[注 4)]	筋肉痛[注 2)]

注 1）頻度は本剤の国内臨床試験及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の集計結果による。
注 2）乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
注 3）発現した場合は投与を中止すること。
注 4）長期使用によりビタミン B_{12} の吸収不良があらわれることがある。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	下痢	食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘	消化不良等	胃炎、胃腸障害、放屁増加
血液				貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
過敏症**		発疹等		そう痒
肝臓				肝機能異常
腎臓				BUN 上昇、クレアチニン上昇
代謝異常				CK(CPK)上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
その他		全身倦怠感*、頭痛、頭重	眠気	筋肉痛*、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミン B_{12} 減少***

＊乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
＊＊投与を中止すること。
＊＊＊長期使用によりビタミン B_{12} の吸収不良があらわれることがある。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	**5. 高齢者への投与** 高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。 (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕 (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75 歳以上の高齢者への 1 日 1,500 mg を超える用量の使用経験は限られている。〕 (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 ［動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。］ (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 ［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 10 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
	8. 過量投与 症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。〔「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照〕 処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。	**8. 過量投与** 症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照） 処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（メトホルミン塩酸塩）（続き）

一般的名称	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意（続き）	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	10. その他の注意 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。	**10. その他の注意** インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書作成年月	2016 年 3 月改訂（第 9 版）	2014 年 9 月改訂（第 16 版）