最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 11
1.8.2.1 効能・効果（案） 11
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 11
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 13
1.8.3.1 用法・用量（案） 13
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 13
1.8.3.2.1 用法 13
1.8.3.2.2 用量 14
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 16
1.8.4.1 警告 16
1.8.4.1.1 警告（案） 16
1.8.4.1.2 警告の設定根拠 16
1.8.4.2 禁忌 17
1.8.4.2.1 禁忌（案） 17
1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠 17
1.8.4.3 効能・効果に関連する使用上の注意 17
1.8.4.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 17
1.8.4.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 18
1.8.4.4 慎重投与 18
1.8.4.4.1 慎重投与（案） 18
1.8.4.4.2 慎重投与の設定根拠 18
1.8.4.5 重要な基本的注意 18
1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案） 18
1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠 20
1.8.4.6 相互作用 20
1.8.4.6.1 相互作用（案） 20
1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠 22
1.8.4.7 副作用 22
1.8.4.7.1 副作用（案） 22
1.8.4.7.2 副作用の設定根拠 23
1.8.4.8 高齢者への投与 23
1.8.4.8.1 高齢者への投与（案） 23
1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠 24
1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 24
1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 24
1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 24

1.8.4.10 小児等への投与 24
1.8.4.10.1 小児等への投与（案） 24
1.8.4.10.2 小児等への投与の設定根拠 24
1.8.4.11 過量投与 24
1.8.4.11.1 過量投与（案） 24
1.8.4.11.2 過量投与の設定根拠 25
1.8.4.12 適用上の注意 25
1.8.4.12.1 適用上の注意（案） 25
1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠 25
1.8.4.13 その他の注意 25
1.8.4.13.1 その他の注意（案） 25
1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠 25

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書（案）

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

選択的DPP-4阻害薬／ビグアナイド系薬配合剤
－2型糖尿病治療剤－

劇薬　処方箋医薬品注1)

日本標準商品分類番号　873969

承認番号	薬価収載	販売開始

イニシンク®配合錠

「タケダ」

INISYNC® Combination Tablets

アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩配合錠

【警　告】

メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（**【禁忌】**の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照）

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）

(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

【組成・性状】

	イニシンク配合錠
1錠中の有効成分	アログリプチンとして25mg （アログリプチン安息香酸塩として34mg） メトホルミン塩酸塩500mg
剤形	フィルムコーティング錠
錠剤の色	微赤色
識別コード	△ 317
形状	上面：△317　下面：25/500　側面：
長　径(mm)	13.7
短　径(mm)	8.7
厚　さ(mm)	約6.6
質　量(mg)	約631

添加物：結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(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25mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）を併用し状態が安定している場合、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25mg）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500mg）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。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg）を食直前又は食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次に掲げる患者又は状態

(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）

注 1)処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

(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）

2. 重要な基本的注意

(1) メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
1) 過度のアルコール摂取を避けること。（**【禁忌】**の項参照）
2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（**【禁忌】**の項参照）
3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照）

(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）

(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用」の項参照）

(4) 腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「高齢者への投与」の項参照）
1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。［メトホルミン塩酸塩単剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。］
2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止を検討すること。

(5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、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。

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン　等	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤、 SGLT2阻害剤　等	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

糖尿病用薬[注2)] スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド　等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物、 レパグリニド 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 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	・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。
血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、 蛋白同化ホルモン剤　等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿剤、 ピラジナミド、 イソニアジド、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤 等	左記の薬剤と併用する場合には、本剤のインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分に注意すること。
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2)「重要な基本的注意(14)」の項参照

4. 副作用

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

以下の副作用は、上記の試験あるいはアログリプチン、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。

(2) その他の副作用

アログリプチン

	0.1～5%未満[注3)]
1)**過敏症**[注4)]	**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3)頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。
注4)このような場合には投与を中止すること。

メトホルミン

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

	頻度不明[注5]
1)**消化器**[注6]	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良、胃炎、胃腸障害、放屁増加
2)**血液**	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
3)**過敏症**[注7]	**発疹、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6]、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛[注6]、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、発汗、脱力感、動悸、空腹感、ビタミンB_{12}減少[注8]

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

注6)乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注7)このような場合には投与を中止すること。

注8)長期使用によりビタミンB_{12}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。

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。[1] 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。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状:メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起こることがある。[「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。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

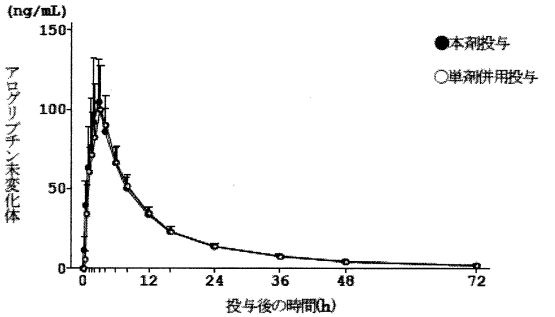
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

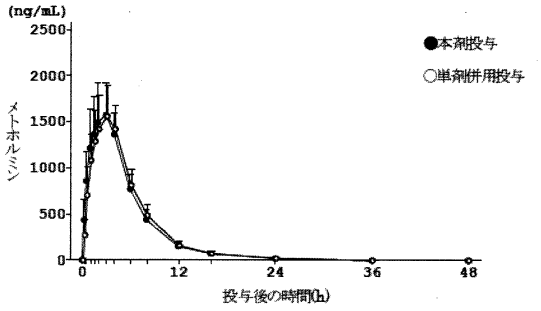
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与(生物学的同等性)[2]

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





	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
ｱﾛｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(配合錠)	122.3(29.25)	3.00(1.50, 6.00)	1280.2(146.69)	18.50(3.06)
ｱﾛｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ(単剤併用)	120.1(22.95)	3.00(1.00, 4.00)	1264.6(148.14)	18.31(3.40)

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

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ(配合錠)	1722.5(373.66)	2.50(1.00, 4.00)	10624.4(1933.78)	4.61(0.62)
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ(単剤併用)	1700.9(309.21)	3.00(1.50, 4.00)	10690.3(1710.52)	5.37(3.86)

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

(2) 食事の影響[3]

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

2. 蛋白結合率[4]

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

3. 代謝[5,6,7]

アログリプチンはCYP2D6によりN-脱メチル化体の活性代謝物M-Iに、また、N-アセチル化により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、M-I及びM-IIのAUCはそれぞれ血漿中アログリプチンの1%未満及び6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。

アログリプチンはCYP3A4/5に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19を誘導しなかった(*in vitro*)。

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

4. 尿中排泄 [3]

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

5. 加齢の影響 [8]

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

6. 腎障害時の動態(外国人データ) [9]

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

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

7. 肝障害時の動態(外国人データ) [10]

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

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

8. 薬物間相互作用

(1)アログリプチン及びメトホルミン(外国人データ)

健康成人(17例)にアログリプチンとして100mgを1日1回及びメトホルミン塩酸塩として1000mgを1日2回6日間反復併用投与したとき(3×3クロスオーバー試験)、アログリプチンのC_{max}及びAUCに併用投与による影響はみられなかった。一方、メトホルミンのC_{max}に影響はみられなかったが、AUCは単独投与時に比較して18.9%増加した。[11]

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

(2)アログリプチン及びその他の薬剤(外国人データ)

アログリプチンとピオグリタゾン(CYP2C8基質)、ゲムフィブロジル(CYP2C8、CYP2C9阻害剤)、フルコナゾール(CYP2C9阻害剤)、ケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)、シクロスポリン(P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン(CYP1A2基質)、ワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質、CYP3A4基質)、グリベンクラミド(CYP2C9基質)、トルブタミド(CYP2C9基質)、デキストロメトルファン(CYP2D6基質)、ミダゾラム(CYP3A4基質)、アトルバスタチン(CYP3A4基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4基質)、フェキソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)又はシメチジン(腎排泄)、ボグリボース※との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響はみられなかった。[12-20]

※ボグリボースのみ日本人データ

(3)メトホルミン及びその他の薬剤(外国人データ)

健康成人(7例)にメトホルミン塩酸塩として250mgを1日1回及びシメチジンとして400mgを1日2回併用投与したとき、シメチジンの薬物動態には併用投与による影響がみられなかったが、メトホルミンのAUCが約50%増加した。[21]

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

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相検証試験) [22]

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

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値※	投与前からの変化量※※※
メトホルミン塩酸塩単独投与(n=100)	8.00(0.856)	0.22(0.056)
アログリプチン25mg1日1回併用投与(n=96)	8.02(0.732)	-0.64(0.057)

※平均値(標準偏差)

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

n:解析対象集団の例数

投与前からの変化量の投与群間差※	HbA1c(NGSP値)(%)		
	点推定値	両側95%信頼区間	
		下限	上限
アログリプチン25mg1日1回併用投与－メトホルミン塩酸塩単独投与	-0.86	-1.015	-0.702

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

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

2. 長期継続投与試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験) [23]

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

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値※	投与前からの変化量※
アログリプチン25mg、メトホルミン塩酸塩250mg1日2回又は3回併用投与(n=145)	8.09(0.852)	-0.59(0.787)

※平均値(標準偏差)

n:解析対象集団の例数

3. 二重盲検比較試験(第Ⅲ相検証試験) [24]

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

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値※	投与前からの変化量※※※
アログリプチン単独投与(n=71)	7.77(0.780)	0.16(0.072)
メトホルミン塩酸塩500mg1日1回併用投与(n=152)	7.82(0.820)	-0.49(0.049)
メトホルミン塩酸塩250mg1日2回併用投与(n=151)	7.89(0.791)	-0.60(0.049)

※平均値(標準偏差)

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

n:解析対象集団の例数

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

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

治療期終了時(24週)のHbA1c変化量について、上述の共分散分析モデルを適用し、メトホルミン塩酸塩500mg1日1回併用群とアログリプチン単独群の比較及びメトホルミン塩酸塩500mg1日1回併用投与群とメトホルミン塩酸塩250mg1日2回併用投与群の比較を行った結果、メトホルミン塩酸塩500mg1日1回併用群のアログリプチン単独群に対する優越性及びメトホルミン塩酸塩500mg1日1回併用投与群のメトホルミン塩酸塩250mg1日2回併用投与群に対する非劣性(非劣性の許容限界値:0.30%)が検証された。

【薬効薬理】

アログリプチン安息香酸塩

1. 作用機序[25]

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

2. DPP-4に対する阻害作用

(1) ヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した(IC_{50}値：10nmol/L)(*in vitro*)。[26]

(2) 健康成人にアログリプチンとして25mgを単回投与した時、投与24時間後のDPP-4阻害率は81%であった。[27]

3. 活性型GLP-1濃度増加作用[28]

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

4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

(1) 食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリプチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。[28]

(2) 一晩絶食した非肥満2型糖尿病モデル(N-STZ-1.5ラット)及び肥満2型糖尿病モデル(Wistar fattyラット)にアログリプチンを単回投与し、投与1時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。[29,30]

メトホルミン塩酸塩

1. 作用機序

メトホルミン塩酸塩は膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。[31]

(1) 肝での糖新生抑制

(2) 末梢での糖利用促進

(3) 腸管からのグルコース吸収抑制

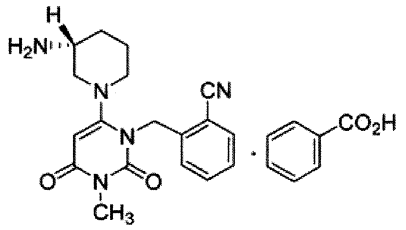
2. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス[32]、ラット[33,34]、ウサギ[34]等)において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール(ウサギ[35])、クロルプロマジン、クロルプロチキセン(ラット[33])により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ[36])により増強された。

【有効成分に関する理化学的知見】

アログリプチン安息香酸塩

化学構造式：



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

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

分子式：$C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$

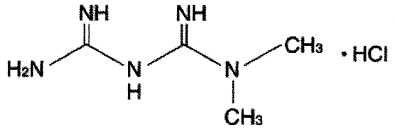
分子量：461.51

融　点：182.5℃

性　状：アログリプチン安息香酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

メトホルミン塩酸塩

化学構造式：



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

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.62

融　点：約221℃(分解)

性　状：メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

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

【包　装】

100錠(10錠×10)

【主要文献】

1) Tuchmann-Duplessis H. et al. : Compt. Rend., 253 : 321, 1961

2) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績①(社内資料)

3) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績②(社内資料)

4) アログリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)

5) アログリプチンの代謝に関する検討(社内資料)

6) Scheen A. J. : Drug Safety, 28(7) : 601, 2005.

7) Study No. AE-4997-G, Final Report
(Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)

8) アログリプチンの薬物動態試験成績④ (社内資料)

9) 腎機能障害者におけるアログリプチンの薬物動態試験成績(社内資料)

10) 肝機能障害者における薬物動態試験成績 (社内資料)

11) Karim A. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.,48 (1) : 46, 2010.

12) Karim A. et al.: J. Clin. Pharmacol., 49 : 1210, 2009.

13) アログリプチンとボグリボースとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

14) アログリプチンとアトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

15) アログリプチンとフルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

16) アログリプチンとシクロスポリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

17) アログリプチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

18) アログリプチンとワルファリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

19) アログリプチンとエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

20) アログリプチンとジゴキシンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)

21) Somogyi. A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 23(5) : 545, 1987.

22) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績①(社内資料)

23) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績②(社内資料)

24) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績③(社内資料)

25) Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 588 : 325, 2008.

26) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料)

27) アログリプチンの薬物動態試験成績(社内資料)

28) Seino Y. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 27(9) : 1781, 2011.

29) Asakawa T. et al. : Life Sci., 85(3-4) : 122, 2009.
30) Feng J. et al. : J. Med. Chem., 50(10) : 2297, 2007.
31) Lee A. J. : Pharmacotherapy, 16 : 327, 1996.
32) Proske G et al. : Arzneimittel-Forsch., 12(3) : 314, 1962.
33) Opitz K. et al. : Deut. Med. Wochenschr., 87(2) : 105, 1962.
34) Sterne J. : Therapie, 13 : 650, 1958.
35) 小澤 光 他 : 日薬理誌, 67 : 12, 1971.
36) Kroneberg G et al. : Arzneimittel-Forsch., 8(7a) : 470, 1958.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

アログリプチン安息香酸塩（以下、SYR-322）及びメトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン）の配合剤（以下、本配合錠）の効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

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。

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

2 型糖尿病の治療方針は、日本糖尿病学会が作成した「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」（以下、糖尿病診療ガイドライン）に示されている。糖尿病診療ガイドラインでは、2 型糖尿病の初期治療として、食事療法及び運動療法と共に、生活習慣改善に向けた患者教育を十分に行うことが示されている。また、十分な食事療法及び運動療法を 2～3 ヵ月行っても良好な血糖コントロールが得られない場合には、血糖降下薬による治療を行うことが推奨されている。さらに、1 種類の血糖降下薬だけでは良好な血糖コントロールが長期間維持できない場合には、食事療法及び運動療法の徹底を図り、必要に応じて作用機序の異なる血糖降下薬の追加、インスリン治療の併用又はインスリン治療への変更を行うことが推奨されている。

本配合錠の有効成分である SYR-322 は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤であり、生体内におけるグルカゴン様ペプチド-1 の血中濃度を上昇させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進する血糖降下薬である。もう一方の有効成分であるメトホルミンはビグアナイド系薬剤であり、肝臓からのグルコース放出の抑制、消化管からの糖吸収の抑制、及び筋肉を中心とした末梢組織でのインスリン感受性の改善作用等により、血糖降下作用を示す血糖降下薬である。

SYR-322 及びメトホルミンの併用療法は、それぞれの作用機序から、低血糖を起こしにくく、2 型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性の両方を改善する合理的な治療法であると考えられる。

SYR-322 及びメトホルミンの併用療法に関しては、SYR-322 を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に実施した国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）で、SYR-322 にメトホルミンを併用投与した場合の有効性及び安全性が確認されている。また、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に実施した国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）及び国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）で、メトホルミンに SYR-322 を併用投与した場合の有効性及び安全性が確認されている。さらに、健康成人男子を対象に実施した国内第 3 相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）で、本配合錠 1 錠と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン 250 mg 錠 2 錠の併用投与の生物学的同等性が確認されている。

以上のことから、SYR-322 又はメトホルミンの単独療法を受けているものの血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者、並びに既に SYR-322 及びメトホルミンの併用療法を受けて

いる 2 型糖尿病患者が本配合錠の治療対象になると考え、1.8.2.1 の効能・効果（案）を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

本配合錠の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

通常、成人には1日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

（1）投与回数

SYR-322単剤の投与回数は「1日1回」であり、メトホルミン単剤の投与回数「1日2～3回」とは異なる。そこで、本配合錠の投与回数を「1日1回」とすることの妥当性を評価するために、SYR-322-MET/CCT-001試験においてSYR-322 25 mgにメトホルミン500 mgを1日1回併用投与した群（QD併用群）とSYR-322 25 mgにメトホルミン250 mgを1日2回併用投与した群（BID併用群）の有効性及び安全性を比較検討した。

有効性については、主要評価項目である治療期終了時（24週）のHbA1c変化量〔治療期終了時（24週）－観察期終了時（0週）〕で、QD併用群のBID併用群に対する非劣性が検証された。また、安全性については、QD併用群及びBID併用群で有害事象の発現頻度及びその内容に大きな違いはみられなかった。

SYR-322-MET/CCT-001試験において、QD併用群のBID併用群に対する有効性の非劣性が検証されたこと、並びにQD併用群及びBID併用群で安全性に大きな違いはみられなかったことから、本配合錠の投与回数は「1日1回」とした。

（2）投与時期

SYR-322単剤には、投与時期に関する規定がない。一方、メトホルミン単剤は、製剤によって投与時期の規定が異なり、「食後」又は「食直前又は食後」と規定されている。

本配合錠を投与した時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす食事の影響を検討したSYR-322-MET/CPH-002試験では、SYR-322及びメトホルミンともに、絶食下投与時と食後投与時でAUC(0-inf)に大きな違いはみられなかった。一方、CmaxはSYR-322では絶食下投与時と比較して食後投与時で約10%高く、メトホルミンでは絶食下投与時と比較して食後投与時で約15%低かったが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなく、本配合錠の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどないと判断した。また、本配合錠を単回投与した時の安全性は、絶食下投与時と食後投与時のいずれの場合も問題はなく、絶食下投与時と食後投与時で大きな違いはみられなかった。

SYR-322-MET/CPH-002試験において、本配合錠の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす食事の影響がほとんどなかったこと、また、国内で既に承認されているメトホルミンに「食直前又は食後」と規定されている製剤があることから、本配合錠の投与時期は「食直前又は食後」とした。

1.8.3.2.2 用量

（1）医療現場における各薬剤の使用用量

SYR-322 単剤の通常用量は 25 mg/日である。

一方、メトホルミン単剤の用量は、開始用量が 500 mg/日、維持用量は効果を観察しながら決定、最高投与量は 2250 mg/日まで可能とされているが、国内の 2 型糖尿病治療薬の使用実態に関する調査において、単剤として使用されたメトホルミン及び SYR-322 25 mg との併用療法で使用されたメトホルミンの 1 日投与量別割合（患者数）は、いずれも 500 mg の使用割合が最も多かった。メトホルミンの高用量が投与可能となった 2010 年以降も 500 mg の使用割合は増減することなく安定していることから、1 日投与量が 500 mg の患者層は今後も一定の割合を占めると考えられる（2.5.1.3）。

（2）有効性

SYR-322-MET/CCT-001 試験では、SYR-322 25 mg を 1 日 1 回投与した群（SYR-322 単独群）と QD 併用群の有効性を比較検討した結果、主要評価項目である治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕で、QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性が検証された。

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

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

上記 3 試験において、SYR-322 又はメトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日を併用投与した場合の有効性が確認された。

（3）安全性

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

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

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

上記 3 試験において、SYR-322 又はメトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日を併用投与した場合の安全性に大きな問題はみられなかった。

（4）生物学的同等性

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

（1）～（4）を踏まえて、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日が医療現場で最も使用されている用量であること、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日を併用投与した場合の有効性が確認され、さらに安全性に大きな問題はみられなかったこと、並びに本配合錠の投与と各単剤の併用投与が生物学的に同等であったことから、本配合錠の 1 日投与量は「アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本配合錠の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付 薬発第606号、平成9年4月25日付 薬安第59号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日付 薬発第607号）に準拠して設定した。

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

【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）

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

SYR-322-MET/CCT-001試験及びSYR-322/CCT-006試験において、年齢別（SYR-322-MET/CCT-001試験のみ）、腎機能障害別及び肝機能障害別の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても層間で同程度又は明らかな傾向はみられず、いずれの層においても投与群間で概ね同程度であった（2.7.4.5）。また、ネシーナ錠とビグアナイド系薬剤併用特定使用成績調査においても、副作用の発現頻度は、年齢別、腎機能障害別及び肝機能障害の合併症有無別で大きな違いはみられなかった（2.7.4.6）。一方で、メトホルミンの医療情報データベース研究において、乳酸アシドーシスのリスクに影響する因子についての探索的な検討を行った。その結果、腎機能障害を有しない者に対して腎機能障害を有する者で有意なリスク増加がみられたが、75歳未満及び肝機能障害を有しない者に対して75歳以上の高齢者及び肝機能障害を有する者では有意なリスク増加は認められなかった。さらに、メトホルミン非使用者と比較してメトホルミン使用者で有意なリスク増加は認められなかった。また、腎機能障害を有する者又は肝機能障害を有する者のいずれにおいても、メトホルミン非使用者に対してメトホルミン使用者で有意なリスク増加は認められなかった（2.7.4.2.2.6（3）1）④）。しかしながら、現時点で、高度の腎機能障害者や肝機能障害者等、これら特別な患者集団に対するネシーナ錠とメトホルミン併用の投与経験は限られている。

SYR-322は腎機能障害者で全身曝露量が増加する可能性がある。メトホルミンは腎機能障害者で全身曝露量が増加する傾向があり、また、肝機能障害者においては、肝臓での乳酸の代謝が低下する可能性があることから、いずれにおいても乳酸アシドーシスを起こす懸念があると報告されている。さらに、高齢者では一般に腎機能や肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスを起こしやすくなることが懸念されると報告されている。

SYR-322-005試験では、本配合錠の配合成分間で臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用はみられなかった〔2.7.2.3（1）〕ことから、腎機能障害者、肝機能障害者及び高齢者においても、本配合錠はSYR-322単剤又はメトホルミン単剤と同様の薬物動態を示すことが予測できる。

以上、これらの特別な患者集団に対するSYR-322及びメトホルミンの併用経験は多くないこと、本配合錠は各単剤と同様の薬物動態を示すと予測されることから、これらの特別な患者集団に対する本配合錠の投与については、各単剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(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

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.3 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

＜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。

1.8.4.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

配合剤の適正使用の観点から設定した。

1.8.4.4 慎重投与

1.8.4.4.1 慎重投与（案）

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）

1.8.4.4.2 慎重投与の設定根拠

本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

2. 重要な基本的注意

(1) メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1) 過度のアルコール摂取を避けること。（**【禁忌】**の項参照）

2） 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（**【禁忌】**の項参照）

3） 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照）

(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）

(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用」の項参照）

(4) 腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「高齢者への投与」の項参照）

1） 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。［メトホルミン塩酸塩単剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3 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。

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

（1）から（13）、（15）及び（16）については、本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

（14）については、本配合錠と他の糖尿病用薬との併用に関する国内臨床試験成績がないことから設定した。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 相互作用（案）

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン　等	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤、 SGLT2阻害剤　等	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

糖尿病用薬注2) スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド　等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物、 レパグリニド 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 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	・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。
血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、 蛋白同化ホルモン剤　等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿剤、 ピラジナミド、 イソニアジド、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤　等	左記の薬剤と併用する場合には、本剤のインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分に注意すること。
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2)「重要な基本的注意（14）」の項参照

1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠

本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

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。

（2）**その他の副作用**

アログリプチン

	0.1～5%未満[注3)]
1）**過敏症**[注4)]	**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3）頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。
注4）このような場合には投与を中止すること。

メトホルミン

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

	頻度不明[注5)]
1）**消化器**[注6)]	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良、胃炎、胃腸障害、放屁増加
2）**血液**	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
3）**過敏症**[注7)]	**発疹、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6)]、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛[注6)]、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、発汗、脱力感、動悸、空腹感、ビタミンB_{12}減少[注8)]

注5）自発報告又は同一成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明
注6）乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
注7）このような場合には投与を中止すること。
注8）長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

本配合錠に関する臨床試験成績並びに本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.8 高齢者への投与

1.8.4.8.1 高齢者への投与（案）

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。

1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠

本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

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。］

1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.10 小児等への投与

1.8.4.10.1 小児等への投与（案）

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）。

1.8.4.10.2 小児等への投与の設定根拠

本配合錠の有効成分である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添付文書に基づき設定した。

1.8.4.11 過量投与

1.8.4.11.1 過量投与（案）

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。

1.8.4.11.2 過量投与の設定根拠

本配合錠の有効成分であるメトホルミン塩酸塩の添付文書に基づき設定した。

1.8.4.12 適用上の注意

1.8.4.12.1 適用上の注意（案）

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。］

1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠

PTP シートの一般的な注意喚起として、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に準じて設定した。

1.8.4.13 その他の注意

1.8.4.13.1 その他の注意（案）

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。

1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠

本配合錠の有効成分であるメトホルミン塩酸塩の添付文書に基づき設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

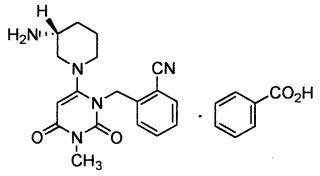
1.9 一般的名称に係る文書

（1）アログリプチン安息香酸塩

1）JAN

平成 20 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号にて通知され、平成 20 年 9 月 16 日付事務連絡により以下のとおり訂正された。

（日本名）アログリプチン安息香酸塩
（英　名）Alogliptin Benzoate
（構造式）



（2）INN

（r-INN）alogliptin　[List 58, page 248, WHO Drug Information, Vol.21, No.3, 2007]

（3）メトホルミン塩酸塩

1）JAN

平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号により以下のとおり日本名が変更された。

（日本名）メトホルミン塩酸塩
（英　名）Metformin Hydrochloride

2）INN

（r-INN）Metformin　[List 40, page 186, WHO Drug Information, Vol.12, No.2, 1998]

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分･分量</td><td>イニシンク配合錠（1 錠中アログリプチン 25 mg／メトホルミン塩酸塩 500 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>（参考：アログリプチン安息香酸塩の単独投与による主な単回及び反復投与毒性試験）
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与量*
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td colspan="4">単回投与毒性試験</td></tr>
<tr><td>ラット
（経口）</td><td>368, 735,
1103, 1471</td><td>該当せず</td><td>概略致死量：>1471 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td>ラット
(静脈内)</td><td>2.5, 8, 25</td><td>該当せず</td><td>概略致死量：>25 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td>イヌ
（経口）</td><td>92, 221, 368</td><td>該当せず</td><td>死亡及び重篤な急性毒性変化なし（雌雄）
≥92 mg/kg：耳介及び顔面赤色化
≥221 mg/kg：体表温上昇、自発運動減少
368 mg/kg：流涎、顔面腫脹、嘔吐、体表温低下</td></tr>
<tr><td colspan="4">反復投与毒性試験</td></tr>
<tr><td>ラット 4 週
＋2 週回復
（経口）</td><td>30, 100, 300</td><td>300</td><td>毒性変化なし</td></tr>
<tr><td>ラット 4 週
（経口）</td><td>1333, 1666,
2000</td><td>1333 未満</td><td>≥1333 mg/kg/日：被毛汚染、脱毛、体重・摂餌量↓、ALP・P・Chol↑、Na・Cl・アルブミン・A/G↓、肝臓重量↑、肝細胞肥大、腎尿細管変性/再生、膀胱移行上皮過形成・出血・炎症、胸腺・脾臓・リンパ節リンパ球減少/壊死
≥1666 mg/kg/日：死亡、被毛粗造、体表温↓、ALT↑、膀胱粘膜びらん/潰瘍
2000 mg/kg/日：自発運動・正向反射↓、削痩、呼吸異常、ラッセル音、振戦、開脚、後肢不全、円背位、角膜混濁、閉眼、皮膚蒼白化、AST・UN↑、膀胱拡張、腎尿細管拡張・変性/壊死</td></tr>
<tr><td>ラット 13 週
（経口）</td><td>100, 400,
1000</td><td>400</td><td>1000 mg/kg/日：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット↓、網状赤血球数↑、Chol・P↑、小葉中心性肝細胞肥大、胸腺リンパ球減少、死亡 (TK 用サテライト動物)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ラット 26 週 ＋4 週回復 （経口）	100, 400, 900	400	900 mg/kg/日：体重増加↓、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値↓、網状赤血球数↑、小葉中心性肝細胞肥大(雌)
	イヌ 4 週 ＋2 週回復 （経口）	7.5, 25, 75	75	毒性変化なし 75 mg/kg/日(雄)：耳介赤色化、顔面腫脹、体表温上昇
	イヌ 13 週 （経口）	10, 30, 90	90	毒性変化なし ≥30 mg/kg/日（雌）：顔面腫脹、体重増加の抑制 90 mg/kg/日（雌）：摂餌量↓
	イヌ 39 週 ＋4 週回復 （経口）	30, 100, 200	200	毒性変化なし ≥30 mg/kg/日：皮膚赤色化、顔面腫脹 ≥100 mg/kg/日：摂餌量↓ 200 mg/kg/日：体重↓

*アログリプチン安息香酸塩（フリー体としての用量を記載）

（参考：メトホルミン塩酸塩の単独投与による主な単回及び反復投与毒性試験）

（1）　単回投与毒性試験

LD_{50}（mg/kg）

動物種	経口	皮下	静脈内
マウス	3500	225	200
ラット	1000	500	−
モルモット	500	150	−
ウサギ	350	150	−

（2）　反復投与毒性試験

メトホルミン塩酸塩をラットに 125 mg/kg（経口）を 1 年間、ウサギに 100 mg/kg（経口）及び 50 mg/kg（皮下）をそれぞれ 1 年間投与した場合、成長は正常であり、血液像及び諸臓器の病理組織所見に異常は認められなかった。また、イヌに 50 mg/kg（皮下）を 2 年間投与した場合、広汎な生化学的及び組織学的所見は正常であった。

（参考：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投与による主な反復投与毒性試験）

試験名	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見
ラット 13 週 （経口）	0/0, 0/300, 0/1000,100/300, 100/1000	該当せず	併用による新たな毒性発現なし メトホルミン塩酸塩による毒性の一部がアログリプチン安息香酸塩の併用により増強

*アログリプチン安息香酸塩 / メトホルミン塩酸塩（いずれもフリー体としての用量を記載）

副作用

（参考：アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩併用時）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　70 / 590 = 11.9%

副作用の種類	例数
便秘	9
肝機能異常	6
下痢	4

臨床検査値異常の種類	例数
血中乳酸増加	5
白血球数増加	4

会社

武田薬品工業株式会社　原体（アログリプチン安息香酸塩）：製造　製剤：製造

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
		該当なし							
3.2.P 製剤									
3.2.P.1 製剤及び処方									
3.2.P.1	3.2.P.1-1	SYR-322MET-15181	SYR-322MET錠の製剤及び処方	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯									
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1.1-1	SYR-322MET-15182	SYR-322MET錠の原薬SYR-322と原薬メトホルミン塩酸塩との配合性試験			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.1.2-1	SYR-322MET-15183	SYR-322MET錠の添加剤			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.1-1	SYR-322MET-15184	SYR-322MET錠の製剤設計			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.2.2-1	該当なし							
	3.2.P.2.2.3-1	DN-000006710	SYR-322MET錠(25mg＋500mg)の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した溶出試験及び溶出挙動の類似性の判定			[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	SYR-322MET-15185	SYR-322MET錠の製造工程の開発の経緯			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	SYR-322MET-15132	SYR-322MET錠の容器及び施栓系			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	SYR-322MET-15186	SYR-322MET錠の微生物学的観点からみた特徴		－	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6-1	該当なし							
3.2.P.3 製造									
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	SYR-322MET-15187	SYR-322MET錠の製造業者		－	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	SYR-322MET-15188	SYR-322MET錠の製造処方			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	SYR-322MET-15189	SYR-322MET錠の製造工程及びプロセス・コントロール	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	SYR-322MET-15190	SYR-322MET錠の重要工程及び重要中間体の管理			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	SYR-322MET-15191	SYR-322MET錠のプロセス・バリデーション/プロセス評価			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理									
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	SYR-322MET-15192	SYR-322MET錠の添加剤の規格及び試験方法		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2-1	SYR-322MET-15193	SYR-322MET錠の添加剤の規格及び試験方法（分析方法）		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3-1	SYR-322MET-15194	SYR-322MET錠の添加剤の試験方法（分析方法）のバリデーション		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4-1	SYR-322MET-15195	SYR-322MET錠の添加剤の規格及び試験方法の妥当性		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	SYR-322MET-15196	SYR-322MET錠のヒト又は動物起源の添加剤		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6-1	該当なし							
3.2.P.5 製剤の管理									
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	SYR-322MET-15468	SYR-322MET錠の規格及び試験方法(一覧表)		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	SYR-322MET-15354	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Appearance -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-2	SYR-322MET-15355	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Identification by Ultraviolet Absorption Spectrum -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-3	SYR-322MET-15356	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Related Substances of SYR-322 -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.P.5.2-4	SYR-322MET-15357	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Related Substances of Metformin Hydrochloride -	[redacted]	–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-5	SYR-322MET-15358	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Content Uniformity (SYR-322) -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-6	SYR-322MET-15359	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Content Uniformity (Metformin Hydrochloride) -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-7	SYR-322MET-15360	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Dissolution -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-8	SYR-322MET-15361	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Assay (SYR-322) -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-9	SYR-322MET-15362	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Assay (Metformin Hydrochloride) -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-10	SYR-322MET-15349	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) -[redacted]-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-11	SYR-322MET-15350	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) -[redacted]-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-12	SYR-322MET-15351	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - SYR-322 free form (S)-Enantiomer -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-13	SYR-322MET-15352	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) -[redacted]-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-14	SYR-322MET-15353	Analytical Procedure for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) -[redacted]-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	SYR-322MET-15363	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE IDENTIFICATION BY ULTRAVIOLET ABSORPTION SPECTRUM OF SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG)	[redacted]			海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.P.5.3-2	SYR-322MET-15364	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE RELATED SUBSTANCES OF SYR-322 IN SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG) - CORE ELEMENTS	[redacted]		[redacted]	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	SYR-322MET-15365	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE RELATED SUBSTANCES OF METFORMIN HYDROCHLORIDE IN SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG) -CORE ELEMENTS				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	SYR-322MET-15366	FINAL REPORT FOR THE VALIDATION FOR THE ASSAY AND CONTENT UNIFORMITY OF SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG) FOR SYR-322 - CORE ELEMENTS				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	SYR-322MET-15367	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE ASSAY AND CONTENT UNIFORMITY OF SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG) FOR METFORMIN HYDROCHLORIDE - CORE ELEMENTS				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-6	SYR-322MET-15368	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE DISSOLUTION OF SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG) - CORE ELEMENTS				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-7	SYR-322MET-15369	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF SYR-322 (S)-ENANTIOMER IN SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG) - CORE ELEMENTS				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-8	SYR-322MET-15370	FINAL REPORT FOR THE METHOD VALIDATION FOR THE [redacted] OF SYR-322MET TABLETS (25MG+500MG)				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-9	SYR-322MET-15371	FINAL REPORT FOR THE [redacted] METHOD VALIDATION OF SYR-322MET(25mg +500mg) TABLETS				海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	SYR-322MET-15171	SYR-322MET(25/500)錠のロット分析			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	SYR-322MET-15469	SYR-322MET錠の不純物の特性	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	SYR-322MET-15470	SYR-322MET錠の規格及び試験方法の妥当性		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-2	SYR-322MET-15384	Registration Release Testing for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg)				海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質									
3.2.P.6	3.2.P.6-1	SYR-322MET-15304	SYR-322MET錠の標準品又は標準物質		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系									
3.2.P.7	3.2.P.7-1	SYR-322MET-15134	SYR-322MET錠の容器及び施栓系			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性									
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	SYR-322MET-15199	SYR-322MET錠の安定性のまとめ及び結論			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	SYR-322MET-15213	SYR-322MET錠の承認後の安定性試験計画の作成及び実施			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	SYR-322MET-15385	Registration Stability for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Long-term storage -				海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	SYR-322MET-15386	Registration Stability for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Accelerated storage -				海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	SYR-322MET-15388	Registration Stability for SYR-322MET Tablets (25mg+500mg) - Photostability -				海外	社内資料	評価
3.2.A その他									
		該当なし							
3.2.R 各極の要求資料									
		該当なし							
3.3 参考文献									
		該当なし							

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	5.2		全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1	5.3.1.1-1	SYR-322-MET/CPH-002	A randomized, open-label, crossover study to determine the effect of food on the pharmacokinetics of single oral dose administration of a fixed-dose combination of SYR-322 and metformin hydrochloride in healthy adult male subjects	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.2	5.3.1.2-1	SYR-322-MET/CPH-001	健康成人男子を対象にSYR-322・メトホルミン塩酸塩配合剤を単回経口投与したときの生物学的同等性を検討するための無作為化非盲検クロスオーバー試験	武田薬品工業株式会社	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.3	5.3.1.3-1	該当なし							
5.3.1.4	5.3.1.4-1	該当なし							
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1	5.3.2.1-1	該当なし							
5.3.2.2	5.3.2.2-1	該当なし							
5.3.2.3	5.3.2.3-1	SYR-322/00260	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-2	SYR-322/00350	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry – Stability of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Plasma, Stock Solution and Standard Solution –				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-3	SYR-322-10678	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectromery (Addition of LC/MS/MS System and Technician Involved)				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-4	SYR-322-35346	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/ Tandem Mass Spectrometry (Stability of Stock Solution and Standard Solution for Modified Standard Substance and Internal Standard)				国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.2.3-5	SYR-322-34366	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Addition of LC-MS/MS System and Technicians Involved)	[redacted]			国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-6	SYR-322/00262	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-7	SYR-322/00352	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry – Stability of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Urine and Standard Solution –				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-8	SYR-322/00453	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/ Tandem Mass Spectrometry (Change of Instruments and Additional Technician Involved)				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-9	SYR-322-10584	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectromery (Change of LC/MS/MS condition)				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-10	SYR-322-35347	Validation for the Determination of SYR-322Z and Its Metabolites, M-I and M-II, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Change of Instrument, Addition of Technicians Involved and Confirmation of Influence by Metformin)				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-11	SYR-322MET-15139 SYR-322MET-15139-001A	Validation of the bioanalytical method for determination of Metformin in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-12	SYR-322MET-15141	Validation of the bioanalytical method for determination of Metformin in human urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry				国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.2.3-13	SYR-322MET-15142	Validation of the bioanalytical method for determination of Metformin in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry – Long-term stability	[redacted]			国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-14	SYR-322MET-15143	Validation of the bioanalytical method for determination of Metformin in human urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry – Long-term stability				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-15	SYR-322MET-15146	Partial validation of the bioanalytical method for determination of metformin in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry – change in analytical system of liquid chromatograph with tandem mass spectrometer				国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-16	SYR-322MET-15147	Partial validation of the bioanalytical method for determination of metformin in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry – change in analytical system of liquid chromatograph with tandem mass spectrometer				国内	社内資料	評価
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1	5.3.3.1-1	該当なし							
5.3.3.2	5.3.3.2-1	該当なし							
5.3.3.3	5.3.3.3-1	該当なし							
5.3.3.4	5.3.3.4-1	SYR-322-005	A randomized, open-label study to evaluate the pharmacokinetics of SYR110322 when administered with food and when coadministered with metformin or cimetidine	[redacted]			海外	社内資料	参考
5.3.3.5	5.3.3.5-1	該当なし							
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1	5.3.4.1-1	該当なし							
5.3.4.2	5.3.4.2-1	該当なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	SYR-322-MET/CCT-001	食事療法、運動療法に加えて、SYR-322 25mgを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病の治療における、SYR-322 25mgにメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回併用投与した場合の有効性及び安全性を検討する第3相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験	武田薬品工業株式会社	[redacted]		国内	社内資料	評価
	5.3.5.1-2	SYR-322/CCT-006	SYR-322 第II/III相 メトホルミン併用試験	武田薬品工業株式会社			国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2	5.3.5.2-1	SYR-322/OCT-005	SYR-322 第II/III相 SU剤又はメトホルミン併用試験（継続長期投与試験）【SU剤併用】	武田薬品工業株式会社	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
			SYR-322 第II/III相 SU剤又はメトホルミン併用試験（継続長期投与試験）【メトホルミン併用】						
5.3.5.3	5.3.5.3-1	SYR-322-MET/NDA-001	SYR-322-MET/NDA-001 CTD用解析報告書①	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.5.3-2	SYR-322-MET/NDA-001	SYR-322-MET/NDA-001 CTD用解析報告書②	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.5.3-3	SYR-322-MET/NDA-001	SYR-322-MET/NDA-001 CTD用解析報告書③	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
5.3.5.4	5.3.5.4-1	該当なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6	5.3.6-1	SYR-322-35893	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 ネシーナ錠 25mg ネシーナ錠 12.5mg ネシーナ錠 6.25mg（第8回調査　平成27年7月14日提出）	武田薬品工業株式会社	-	-	-	社内資料	参考
	5.3.6-2	SYR-322-35865	Periodic safety update report for alogliptin benzoate (alogliptin benzoate-12M-15APR2015, 02 June 2015)	武田薬品工業株式会社	-	-	-	社内資料	参考
	5.3.6-3	SYR-322-35918	特定使用成績調査総括報告書　ネシーナ錠　特定使用成績調査「2型糖尿病　ビグアナイド系薬剤併用」	武田薬品工業株式会社	[redacted]	-	国内	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	5.3.7.1-1	SYR-322-MET/CPH-002	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.1-2	SYR-322-MET/CPH-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.1-3	SYR-322-MET/CCT-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.1-4	SYR-322/CCT-006	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.1-5	SYR-322/OCT-005	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7.2	5.3.7.2-1	SYR-322-MET/CPH-002	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.2-2	SYR-322-MET/CPH-001	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.2-3	SYR-322-MET/CCT-001	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.2-4	SYR-322/CCT-006	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.2-5	SYR-322/OCT-005	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
5.4　参考文献									
5.4	5.4-1	SYR-322MET-15435	2型糖尿病治療のエビデンス. 糖尿病の薬物治療	河盛隆造	-	-	-	東京: 文光堂; 2006. p.5-10.	参考
	5.4-2	SYR-322MET-15436	ピオグリタゾン塩酸塩／メトホルミン塩酸塩配合錠(メタクト配合錠)の特定使用成績調査結果	今井 良, 田中慎治, 岩﨑充博, 本田洋一郎.	-	-	-	Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療). 2015;43(3):363-76.	参考
	5.4-3	SYR-322MET-15437	Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy.	Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E.	-	-	-	Clin Ther. 2002;24(3):460-7.	参考
	5.4-4	SYR-322MET-15438	Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis.	Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A.	-	-	-	Clin Ther. 2004;26(12):2066-75.	参考
	5.4-5	SYR-322MET-15439	A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes.	Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J.	-	-	-	Curr Med Res Opin. 2011;27(6):1157-68.	参考
	5.4-6	SYR-322MET-15440	Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes.	Bailey CJ, Kodack M.	-	-	-	Int J Clin Pract. 2011;65(3):314-22.	参考
	5.4-7	SYR-322MET-15441	Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes.	Dezii CM, Kawabata H, Tran M.	-	-	-	South Med J. 2002;95(1):68-71.	参考

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-8	SYR-322MET-15442	Dosing frequency and medication adherence in chronic disease.	Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al.	-	-	-	J Manag Care Pharm. 2012;18(7):527-39.	参考
	5.4-9	SYR-322MET-15443	A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.	Claxton AJ, Cramer J, Pierce C.	-	-	-	Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.	参考
	5.4-10	SYR-322MET-15444	Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care.	Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS.	-	-	-	Am J Manag Care. 2008;14(2):71-5.	参考
	5.4-11	SYR-322MET-15445	The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population.	Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD.	-	-	-	Diabetes Care. 2002;25(6):1015-21.	参考
	5.4-12	SYR-322MET-15446	Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes.	Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE.	-	-	-	Diabetes Care. 2004;27(12):2800-5.	参考
	5.4-13	SYR-322MET-15447	Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes.	Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, et al.	-	-	-	Ann Pharmacother. 2004;38:1357-62.	参考
	5.4-14	SYR-322MET-15448	ビグアナイド薬の糖尿病治療における役割と展望	西村理明, 田嶋尚子, 渥美義仁.	-	-	-	糖尿病の最新治療. 2011;2(2):92-101.	参考
	5.4-15	SYR-322MET-15449	Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K+ channel effect.	Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC.	-	-	-	Am J Cardiol. 2002;90:1103-6.	参考
	5.4-16	SYR-322MET-15450	Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).	Food and Drug Administration.	-	-	-	February, 2008.	参考
	5.4-17	SYR-322MET-15451	Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report.	Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al; JDC Study Group.	-	-	-	Horm Metab Res. 2002;34:509-15.	参考

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-18	SYR-322MET-15452	2型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査(V)－経口血糖降下薬とインスリンの併用療法：投与薬剤と臨床像の特徴－ (JDDM19).	金塚 東, 川井紘一, 平尾紘一, 大石まり子, 小林 正; 糖尿病データマネジメント研究会(JDDM).	-	-	-	糖尿病. 2010;53(10):737-44.	参考
	5.4-19	SYR-322MET-15453	CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes.	Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW.	-	-	-	Scand J Immunol. 2001;54:249-64.	参考
	5.4-20	SYR-322MET-15454	Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function.	Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C.	-	-	-	Trends Immunol. 2008;29(6):295-301.	参考
	5.4-21	SYR-322MET-15455	糖尿病と癌に関する委員会報告	春日雅人, 植木浩二郎, 田嶼尚子, 野田光彦, 大橋 健, 能登 洋, ほか.	-	-	-	糖尿病. 2013;56(6):374-90.	参考
	5.4-22	SYR-322MET-15457	Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors.	Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC.	-	-	-	Diabetes. 2013 Jul;62:2595-604.	参考
	5.4-23	SYR-322MET-15458	Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes.	White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2013 Oct;369(14):1327-35.	参考
	5.4-24	SYR-322MET-15459	Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.	-	-	-	Lancet. 1998 Sep;352:854-65.	参考
	5.4-25	SYR-322MET-15460	Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis.	Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al.	-	-	-	Arch Intern Med. 2010;170(21):1892-9.	参考
	5.4-26	SYR-322MET-15461	Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies.	Huxley R, Barzi F, Woodward M.	-	-	-	BMJ. 2006;332(7533):73-8.	参考

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-27	SYR-322MET-15526	Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan.	Chang CH, Sakaguchi M., Dolin P	-	-	-	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016.	参考