

メトアナ配合錠 LD
メトアナ配合錠 HD
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社三和化学研究所にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

株式会社三和化学研究所

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社三和化学研究所

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

1.5.	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1.	起原又は発見の経緯	4
1.5.2.	開発の経緯	5
1.5.2.1.	品質に関する試験	7
1.5.2.2.	非臨床試験	7
1.5.2.3.	臨床試験	7
1.5.2.3.1.	生物学的同等性試験	7
1.5.2.3.2.	食事の影響試験	8
1.5.2.3.3.	有効性	8
1.5.2.3.4.	安全性	8
1.5.3.	本剤の特徴及び有用性	9
1.5.4.	まとめ	10
1.5.5.	参考文献	11

表

表 1.5-1	開発の経緯	6
---------	-------	---

図

図 1.5-1	アナグリプチンの構造式	5
図 1.5-2	メトホルミンの構造式	5

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略号一覧表

略号	略号内容
BG 剤	ビグアナイド系薬剤
DPP-4	ジペプチジルペプチターゼ-4
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビン A1c
QOL	生活の質
SGLT2	Na ⁺ /グルコース共輸送担体-2

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

糖尿病はインスリンの作用不足によって慢性の高血糖状態を呈する代謝疾患群である。糖尿病はその成因により、膵β細胞の破壊によって進行する1型糖尿病、インスリン分泌低下とインスリン感受性低下によって発病する2型糖尿病、遺伝因子、他の疾患等、特定の機序、疾患による糖尿病、妊娠糖尿病に分類され[1]、国内の患者数は2014年の患者調査において316.6万人と推計されている[2]。糖尿病による慢性的な高血糖状態は、網膜症、腎症、神経障害等の細小血管合併症や冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患等の動脈硬化性疾患の原因となることが知られており、糖尿病治療の最終目標はこれらの合併症の発症、進展を防いで健康人と同様な日常生活の質（QOL）と寿命を確保することである。糖尿病治療における合併症予防のための血糖コントロール目標値はHbA1c 7%未満であり、治療の強化が困難な場合の目標値はHbA1c 8%未満である[3]。

2型糖尿病治療の基本は食事療法及び運動療法であるが、それだけでは血糖コントロールを十分に改善できない患者には、経口血糖降下薬、グルカゴン様ペプチド-1（以下「GLP-1」）受容体作動薬又はインスリン製剤による薬物療法が追加される。経口血糖降下薬にはビグアナイド系薬剤（以下「BG 剤」）、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下「DPP-4」）阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、SGLT2 阻害剤があり、それぞれ異なる作用機序で血糖コントロールを改善する。1種類の薬剤による治療を追加してもなお血糖コントロールが不十分な患者に対しては、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法が実施されている。近年では、併用療法における錠剤数増加による服薬アドヒアランス低下の改善を目的として、併用する薬剤を組み合わせた配合剤が開発されており、糖尿病治療ガイド2016-2017においても「配合錠により、各単剤による併用療法と比べ、服薬する製剤の種類及び錠数が減少し、患者のアドヒアランスの向上が期待できる。」とされている[1]。

SK-1501（販売名：メトアナ配合錠、以下「本剤」）はDPP-4阻害剤であるアナグリプチンとBG剤であるメトホルミン塩酸塩（以下「メトホルミン」）の配合剤である。

DPP-4阻害剤は、食事摂取により消化管から血中に分泌されるインクレチン（GLP-1及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP））のDPP-4による分解を抑制し、インクレチンのグルコース依存的なインスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用、胃内容排出抑制作用、食欲抑制作用等[4]を介して血糖コントロールを改善する薬剤である。DPP-4阻害剤はインスリン分泌促進系の血糖降下薬に分類されるが、インクレチンの作用がグルコース依存的であることから、単独投与では低血糖をきたす可能性が低い。本剤の有効成分の一つであるアナグリプチン（図 1.5-1）は、株式会社三和化学研究所で創製されたDPP-4阻害剤であり、国内では2012年9月に「スイニー錠 100 mg」として承認され、2型糖尿病治療において広く使用されている。海外においては、2018年6月現在、韓国においてアナグリプチン製剤が承認されている。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

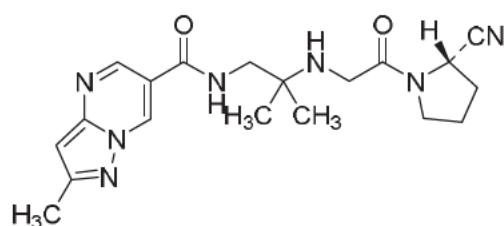


図 1.5-1 アナグリプチンの構造式

BG 剤は肝臓での糖新生抑制，末梢組織での糖取り込み促進，消化管からの糖吸収抑制等の様々な作用により血糖を低下させるインスリン抵抗性改善系の薬剤である。体重増加を起こしにくいとため，過体重・肥満 2 型糖尿病患者において広く使われる薬剤であり，単独投与では低血糖をきたす可能性が低い[5]。メトホルミン (図 1.5-2) は代表的な BG 剤であり，国内では 1961 年の承認以来長く 750 mg/日以下で投与されてきたが，メトグルコ錠承認(2010 年 1 月) 以後は 750 mg/日を超える投与も可能となった。海外においては，米国，英国等を含め 100 か国以上 (2015 年 3 月時点) でメトホルミン製剤が承認されている[6]。

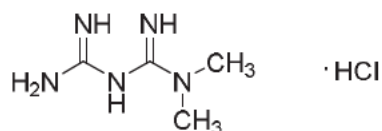


図 1.5-2 メトホルミンの構造式

アナグリプチンとメトホルミンの併用療法は，各単剤による単独療法で効果が不十分な場合に検討される選択肢の一つであり，それぞれの作用機序で同時に作用することによって，各単剤による単独療法を上回る血糖コントロール改善効果が期待できる治療法である。アナグリプチンの開発においては既にメトホルミンを含む BG 剤との併用が承認されており，両剤の併用療法は 2 型糖尿病の治療において有用な治療法の一つとなっている。また，アナグリプチンとメトホルミンの併用投与により，各単剤投与を上回る血糖値の低下効果，血糖値推移の平坦化効果及び活性型 GLP-1 濃度の上昇効果が確認されている (スイニー錠申請時 CTD 2.7.2.2.3.5)。

本剤はアナグリプチンとメトホルミンを併用する患者の利便性とアドヒアランスを向上させることを目的として開発を進めた配合剤である。アナグリプチンとメトホルミンの併用療法は合理的な治療法であり，両剤を組み合わせた配合剤は汎用性が高いと考えられることから，本剤は 2 型糖尿病の治療において臨床的に重要な選択肢の一つになると期待される。アドヒアランスは血糖コントロール改善に影響を与える重要な要素であり[7]，本剤を開発する臨床的意義は大きいと考える。

1.5.2. 開発の経緯

開発の経緯を表 1.5-1 に示した。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-1 開発の経緯

試験項目	
品質	規格及び試験方法
国内	安定性試験
	メトホルミンに対する アナグリプチン上乗せ アナグリプチンに対する メトホルミン上乗せ
第III相	生物学的同等性
臨床	食事の影響
	アナグリプチン/メトホルミン
薬物相互作用	アナグリプチンと SU剤又はBG剤併用
その他	アナグリプチン単剤 米国第II相 (興和) アナグリプチン単剤 韓国第III相 (JWP)
海外	その他

興和：興和株式会社実施，JWP：JW Pharmaceutical 社実施

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.1. 品質に関する試験

本剤は有効成分にアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg（以下、「本剤 LD」）又は 100 mg/500 mg（以下、「本剤 HD」）を含有するフィルムコーティング錠である。

規格及び試験方法については、平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 568 号「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」、平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 4 号「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」及び平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」に従い、各試験結果に基づき設定した。

本剤の安定性試験については、平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」、平成 9 年 5 月 28 日付け薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」及び平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドラインについて」に従い実施した。長期保存試験（25°C/60%RH, 24 か月）及び加速試験（40°C/75%RH, 6 か月）において安定であった。なお、製剤の長期保存試験については継続中である。

1.5.2.2. 非臨床試験

本申請に際して、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.3. 臨床試験

本申請では、健康成人を対象とした生物学的同等性試験（AM0002）及び食事の影響試験（AM0003）、2 型糖尿病患者を対象としたアナグリプチンとメトホルミンの薬物相互作用試験（DP1005）、メトホルミンに対するアナグリプチン上乗せ長期試験（AM1001）、アナグリプチンに対するメトホルミン上乗せ試験（AM1002）を評価資料とした。このうち、DP1005 試験については、スイニー錠承認申請時に実施して結果を評価資料として提出している。この他に、スイニー錠の開発においてアナグリプチンとメトホルミンの併用投与を行った SK-0403-02 試験（国内）、及び海外におけるアナグリプチンの開発においてアナグリプチンとメトホルミンの併用投与が行われた SK-0403-2.01US 試験（米国）、CWP-DIANA-302 試験（韓国）を本剤の臨床的安全性の参考資料とした。また、スイニー錠の長期使用に関する特定使用成績調査において平成 28 年 9 月 27 日までに収集し、第 6 回安全性定期報告において報告したデータより、メトホルミン併用症例の有害事象発現率について集計を行い、アナグリプチンとメトホルミンの併用投与の安全性に係る参考情報とした。

1.5.2.3.1. 生物学的同等性試験

AM0002 試験において、健康成人を対象として本剤 HD とアナグリプチン 100 mg 単剤及びメトホルミン 500 mg 単剤併用との生物学的同等性を検討した結果、本剤 HD と単剤併用はアナグリプチン及びメトホルミンのいずれにおいても生物学的に同等であることが確認された。また、溶出試験により本剤 LD と本剤 HD はアナグリプチン及びメトホルミンのいずれにおいても生物学的に同等であることが確認された。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.3.2. 食事の影響試験

AM0003 試験において、健康成人を対象として本剤 HD を空腹時又は食後に投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、アナグリプチン及びメトホルミンのいずれにおいても大きな影響は認められず、本剤の有効性及び安全性が食事により大きな影響を受ける可能性は低いと判断した。

1.5.2.3.3. 有効性

AM1001 試験において、メトホルミン 250 mg 又は 500 mg, 1 日 2 回投与による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回を上乗せ投与した結果、いずれのメトホルミン用量においても、主要評価項目である治療期第 1 期 (24 週) 最終評価時 HbA1c 変化量において、プラセボ上乗せ投与と比較して HbA1c の有意な低下が認められた。

AM1002 試験において、アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回投与による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、メトホルミン 250 mg 又は 500 mg, 1 日 2 回を上乗せ投与した結果、いずれのメトホルミン用量においても、主要評価項目である治療期 (24 週) 最終評価時 HbA1c 変化量において、プラセボ上乗せ投与と比較して HbA1c の有意な低下が認められた。また、メトホルミン 500 mg, 1 日 2 回上乗せ投与については、治療期 (24 週) 最終評価時 HbA1c 変化量において、250 mg, 1 日 2 回上乗せ投与と比較して HbA1c の有意な低下が認められた。

以上より、メトホルミン (250 mg 又は 500 mg, 1 日 2 回) 又はアナグリプチン (100 mg, 1 日 2 回) の単独投与による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン (100 mg, 1 日 2 回) 又はメトホルミン (250 mg 又は 500 mg, 1 日 2 回) をそれぞれ上乗せする本剤投与の有効性は確認されたと考える。また、アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回とメトホルミン 250 mg, 1 日 2 回の併用又は本剤 LD 1 回 1 錠, 1 日 2 回による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、メトホルミンを 500 mg, 1 日 2 回に増量する本剤 HD 1 回 1 錠, 1 日 2 回投与の有効性は確認されたと考える。

1.5.2.3.4. 安全性

AM1001 試験と AM1002 試験の安全性データについて併合解析を行った結果、アナグリプチン及びメトホルミンを併用投与した場合の有害事象発現率と各単剤を単独投与した場合の有害事象発現率に大きな差は認められなかったことから、本剤を投与した際のリスクはアナグリプチン又はメトホルミンを単独で投与した際のリスクを大きく上回るものではないと判断した。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.3. 本剤の特徴及び有用性

(1) 服薬の利便性を高め、アドヒアランスを向上する

アナグリプチン及びメトホルミンの併用投与と本剤との生物学的同等性が確認されたことからアナグリプチン 100 mg とメトホルミン 250 mg の併用を本剤 LD に、アナグリプチン 100 mg とメトホルミン 500 mg の併用を本剤 HD に切り替えることは可能と判断した。

単剤併用から配合剤への切り替えによってアドヒアランスが向上し、血糖コントロールが改善することは 2 型糖尿病患者において報告されている。本剤についても、アナグリプチンとメトホルミン併用で安定した血糖コントロールが得られている 2 型糖尿病患者、及び各単剤による単独療法から両剤による併用療法への切り替えが必要な 2 型糖尿病患者に用いることで、服薬の利便性を高めてアドヒアランスを向上し、良好な血糖コントロールを可能にすると考ええる。

(2) アナグリプチン又はメトホルミン単独による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する

メトホルミン 250 mg 又は 500 mg, 1 日 2 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回、24 週間上乗せ投与した結果、いずれの用量のメトホルミン投与症例においても、アナグリプチン上乗せ投与により、メトホルミン単独投与と比較して HbA1c の有意な低下が認められた。また、アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、メトホルミン 250 mg 又は 500 mg を 1 日 2 回、24 週間上乗せ投与した結果、いずれの用量のメトホルミン上乗せ投与においても、アナグリプチン単独投与と比較して HbA1c の有意な低下が認められた。

これらの結果から、アナグリプチン又はメトホルミン単独による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し本剤を用いることで血糖コントロールが改善すると考える。

(3) アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回とメトホルミン 250 mg, 1 日 2 回の併用による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する

アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、メトホルミン 500 mg, 1 日 2 回の上乗せ投与により、メトホルミン 250 mg, 1 日 2 回の上乗せ投与と比較して、HbA1c の有意な低下が認められた。

この結果から、アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回とメトホルミン 250 mg, 1 日 2 回の併用又は本剤 LD 1 回 1 錠, 1 日 2 回による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し本剤 HD 1 回 1 錠, 1 日 2 回を用いることで血糖コントロールが改善すると考える。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.4. まとめ

現在までに得られた試験成績より、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。

2型糖尿病の薬物療法では、1種類の薬剤による治療で血糖コントロールが不十分な場合、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法が実施されている。併用療法では治療効果が増強されるが、一方で薬剤数の増加による服薬アドヒアランスの低下が起こる。服薬アドヒアランスは薬剤による治療効果に影響を与える要素の一つであるため、服薬アドヒアランスを向上させることは重要な課題である。

アナグリプチンとメトホルミンの併用は各単剤単独による治療を上回る効果を有する合理的な治療法である。両剤を組み合わせた配合剤である本剤は、患者の利便性の向上に資するものであり、臨床的意義は大きいと考えられることから、本剤の配合意義には科学的合理性があると判断した。

以上を踏まえ、以下の内容で本剤の承認申請を行うこととした。

(1) 販売名

メトアナ配合錠 LD 及びメトアナ配合錠 HD

(2) 一般名

アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩

(3) 効能・効果（案）

2型糖尿病

ただし、アナ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

(4) 用法・用量（案）

通常、成人には1回1錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100 mg/250 mg 又は100 mg/500 mg）を1日2回朝夕に経口投与する。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.5. 参考文献

- [1] 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 東京: 文光堂; 2016. [添付なし]
- [2] 平成 26 年 (2014) 患者調査の概況 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2015 [cited 2016 Aug 29]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>. [添付なし]
- [3] 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 東京: 南江堂; 2016. [添付なし]
- [4] Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol.* 2008;158(6):773-84. [資料 4.3-1]
- [5] Lee AJ. Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 1996;16(3):327-51. [資料 4.3-2]
- [6] 大日本住友製薬株式会社. メトグルコ錠 250 mg/メトグルコ錠 500 mg 医薬品インタビューフォーム. 2018 年 2 月改訂 (第 11 版). [添付なし]
- [7] Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med.* 2010;27(7):739-43. [資料 5.4-1]

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

株式会社三和化学研究所

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

目 次

1.6. 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1. 韓国における承認内容	3

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

アナグリプチンとメトホルミン塩酸塩の配合剤については、2018年6月現在、韓国において JW Pharmaceutical 社が本剤とは処方異なる製剤で承認を取得している。

韓国における承認内容を以下に示し、添付文書の原文及び和訳を5頁以降に添付した。

1.6.1. 韓国における承認内容

(1) 販売名

GUARDMET tab. 100/500 mg
100/850 mg
100/1000 mg

(2) 許可年月日

2016年1月8日

(3) 剤型

錠剤 (フィルムコーティング錠)

(4) 含量

100/500 mg : 1錠中 アナグリプチン 100 mg, メトホルミン塩酸塩 500 mg
100/850 mg : 1錠中 アナグリプチン 100 mg, メトホルミン塩酸塩 850 mg
100/1000 mg : 1錠中 アナグリプチン 100 mg, メトホルミン塩酸塩 1000 mg

(5) 効能・効果

本剤は、アナグリプチン及びメトホルミンの併用投与が適切である成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを向上させるために、食事療法及び運動療法の補助剤として投与する。

- ・メトホルミンの単独療法で十分に血糖がコントロールできない患者
- ・アナグリプチン及びメトホルミン併用療法を代替する場合

(6) 用法・用量

本剤の用量は、各成分の1日最大量であるアナグリプチン 200 mg とメトホルミン 2000 mg を超えない範囲内で、有効性と忍容性に応じて調節する必要がある。

本剤の初期用量は、患者が現在行われている治療に応じて決められる。

本剤は、メトホルミンの使用に関連する胃腸の副作用を軽減するために、食事と一緒に1日2回服用して、徐々に増量をしなければならない。

本剤は、丸ごと飲み込むこと。

1) メトホルミンの単独療法で十分に血糖がコントロールできない場合

本剤の初期用量は、患者の現在の治療法に応じて、アナグリプチン 100 mg 1日2回 (1日合計 200 mg) 及びメトホルミン既存用量を投与し、本剤 100/500 mg, 100/850 mg

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

又は 100/1000 mg 1 錠を 1 日 2 回服用する。

2) アナグリプチン及びメトホルミンの併用療法の代替

アナグリプチン及びメトホルミンの併用療法から本剤に切り替える場合、アナグリプチン及びメトホルミンの既存の用量から投与する。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

GUARDMET tab. 100/500 mg
100/850 mg
100/1000 mg

/アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩/

□薬品含量

- ・ 100/500 mg : 1錠中 Anagliptin (別紙規格) …100.00 mg
Metformin HCl (KP) …500.00 mg
- ・ 100/850 mg : 1錠中 Anagliptin (別紙規格) …100.00 mg
Metformin HCl (KP) …850.00 mg
- ・ 100/1000 mg : 1錠中 Anagliptin (別紙規格) …100.00 mg
Metformin HCl (KP) …1000.00 mg

□性状

- ・ 100/500 mg : 淡黄色の長方形のフィルムコーティング錠
- ・ 100/850 mg : 黄色の長方形のフィルムコーティング錠
- ・ 100/1000 mg : 濃い黄色の長方形のフィルムコーティング錠

□効能・効果

本剤は、アナグリプチン及びメトホルミンの併用投与が適切である成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを向上させるために、食事療法及び運動療法の補助剤として投与する。

- ・ メトホルミンの単独療法で十分に血糖がコントロールできない患者
- ・ アナグリプチン及びメトホルミン併用療法を代替する場合

□用法・用量

本剤の用量は、各成分の1日最大量であるアナグリプチン 200 mg とメトホルミン 2000 mg を超えない範囲内で、有効性と忍容性に応じて調節する必要がある。

本剤の初期用量は、患者が現在行われている治療に応じて決められる。

本剤は、メトホルミンの使用に関連する胃腸の副作用を軽減するために、食事と一緒に1日2回服用して、徐々に増量をしなければならない。

本剤は、丸ごと飲み込むこと。

1. メトホルミンの単独療法で十分に血糖がコントロールできない場合：本剤の初期用量は、患者の現在の治療法に応じて、アナグリプチン 100 mg 1日2回（1日合計 200 mg）及びメトホルミン既存用量を投与し、本剤 100/500 mg, 100/850 mg 又は 100/1000 mg 1錠を1日2回服用する。
2. アナグリプチン及びメトホルミンの併用療法の代替：アナグリプチン及びメトホルミンの併用療法から本剤に切り替える場合、アナグリプチン及びメトホルミンの既存の用量から投与する。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

□使用上の注意事項

1. 警告

・ メトホルミン塩酸塩

- 1) まれに重篤な乳酸アシドーシス (lactic acidosis) を起こすおそれがある。
 - 2) インスリン, スルホニルウレア剤等, 他の糖尿病用剤と併用投与する場合, まれに重篤な低血糖を起こすことがあるので, 注意すること。
- #### 2. 次の患者には投与しないこと
- 1) 心血管虚脱 (ショック), 急性心筋梗塞及び敗血症のような状態から生じる腎臓病や腎機能不全(男性では血清クレアチニン濃度が 1.5 mg/dL 以上, 女性では 1.4 mg/dL 以上, 又はクレアチニンクリアランスが異常値) のある患者
 - 2) 薬物治療が必要なうつ血性心不全のある患者
 - 3) 放射性ヨード造影剤を静脈内に投与する検査 (例えば, 静脈尿路造影法, 静脈胆管造影法, 血管造影法, 造影剤を使用したコンピュータ断層撮影等) を受ける患者は急性腎不全を起こすおそれがあり, 本剤を投与されている患者では乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。したがってこれらの検査が計画された患者では, 少なくとも投与 48 時間前に本剤を中止する必要がある, 48 時間後の腎機能検査値で正常化が確認された場合のみ本剤による治療を再開する。
 - 4) 本剤の主成分 (アナグリプチンとメトホルミン) 又は他の成分 (ビグアナイド系薬剤を含む) に過敏症の既往歴のある患者
 - 5) 1 型糖尿病, 昏睡及び糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性又は慢性代謝性アシドーシスの患者及びケトアシドーシスの既往歴のある患者 [1 型糖尿病と糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンで治療する。]
 - 6) 重症感染症又は重度の外傷性全身障害の患者においては, 本剤の投与を一時的に中止すること。患者の経口摂取能力が回復し, 腎機能が正常化したことが確認された場合, 治療を再開する。
 - 7) 手術をする場合 (食品と輸液の摂取に制限がない軽い手術は除く), 手術の 48 時間前に本剤の投与を一時的に中止すること。少なくとも 48 時間が経過した後に腎機能が正常化したことが確認されてから治療を再開する。
 - 8) 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
 - 9) 肝機能障害 (肝機能障害は乳酸アシドーシスと関連があるので, 一般的に臨床又は検査結果で肝疾患の既往歴のある患者においては本剤の投与を避けること)。肺梗塞, 高度の肺機能障害患者及び低酸素血症を伴いやすい状態, 過度のアルコール摂取者, 脱水症, 下痢, 嘔吐等の胃腸障害のある患者
 - 10) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 授乳婦
- #### 3. 次の患者には慎重に投与すること
- 1) 次の患者又は状態 (乳酸アシドーシスと低血糖のおそれがある)
 - ①不規則な食事摂取, 食事摂取量の不足
 - ②激しい筋肉運動
 - ③相互作用がある薬物を投与する患者
 - 2) スルホニルウレア剤のようなインスリン分泌促進剤及びインスリンを投与されている患者

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

- 3) 急性膵炎：アナグリプチンについては日本及び国内臨床試験で急性膵炎は報告されていないが、他の DPP-4 阻害剤で急性膵炎が報告されているため、持続的な激しい腹痛等の急性膵炎の特徴的な症状を患者に説明すること。投与開始後膵炎が疑われる場合は、アナグリプチンと他に疑われる薬物の投与を中止すること。

4. 有害事象

・ アナグリプチン

- 1) 日本で実施された臨床試験において、996 例中 198 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 26 例 (2.6%)、低血糖 20 例 (2.0%)、便潜血陽性 19 例 (1.9%) 等である。

① 重大な副作用

- 低血糖：アナグリプチンの投与により低血糖があらわれることがある。他の DPP-4 阻害剤において、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。ただし、 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。
- 腸閉塞：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。

② その他の副作用

	0.1～5%未満
消化器	便秘、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、腹部不快感、血中アミラーゼ上昇、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍
皮膚*	発疹、痒痒
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇
精神神経系	めまい
血液	貧血、白血球数増加
その他	便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK (CPK) 上昇、尿中血陽性、血中尿酸上昇

* 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 2) 国内プラセボ対照の単独療法の臨床試験 2 試験 (12 週, 24 週) を分析した結果、143 例中 70 例 (48.95%) に臨床検査値異常を含む有害事象が認められた。アナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回単独投与した群の中で比較的高頻度に認められた有害事象 (3%以上の頻度) は表 1 のとおりである。

[表 1] プラセボ対照単独療法の臨床試験において、アナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回投与した群で 3%以上の患者から報告された有害事象 (研究者の因果関係評価とは関係ない)

有害事象	アナグリプチン 100 mg 1 日 2 回 N=74 (%)	プラセボ N=78 (%)
咽頭炎 (Pharyngitis)	5 (6.76)	1 (1.28)
上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	5 (6.76)	2 (2.56)
胃炎 (Gastritis)	4 (5.41)	1 (1.28)
腹痛 (Abdominal pain)	3 (4.05)	-

- ・ メトホルミンにアナグリプチンを追加した併用療法：国内において実薬対照で併用療法を 24 週間行った臨床試験 1 試験では、メトホルミンの安定用量にアナグリプチン 100 mg

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

を1日2回又はシタグリプチン 100 mg を1日1回併用投与したとき、3%以上の頻度で認められた有害事象は表2のとおりである。

[表2] 24週間実薬対照併用療法の臨床試験において、3%以上の患者から報告された有害事象（研究者の因果関係評価とは関係ない）

有害事象	アナグリプチン 100 mg 1日2回 N=92 (%)	シタグリプチン 100 mg 1日1回 N=88 (%)
胸痛 (Chest pain)	-	3 (3.41)
めまい (Dizziness)	1 (1.09)	4 (4.55)
頭痛 (Headache)	5 (5.43)	1 (1.14)
下痢 (Diarrhoea)	7 (7.61)	3 (3.41)
消化不良 (Dyspepsia)	9 (9.78)	2 (2.27)
低血糖 (Hypoglycaemia)	3 (3.26)	1 (1.14)
腰痛 (Back pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
骨痛 (Skeletal pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
咽頭炎 (Pharyngitis)	11 (11.96)	11 (12.50)
上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	1 (1.09)	3 (3.41)
腎結石 (Renal calculus)	-	3 (3.41)

- 低血糖：国内でアナグリプチン 100 mg を1日2回、12週間又は24週間投与したアナグリプチン単独療法の臨床試験2試験では低血糖は報告されず、24週間投与したアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用療法の臨床試験では3例（3.26%）が報告され、52週間投与時の延長期間（後半28週）中に1例（2.04%）が報告された。報告された低血糖は全て軽度で回復した。
- メトホルミン塩酸塩：メトホルミンで治療した場合、最も多く報告されている有害事象（>5%）は胃腸関連症状（例：下痢、吐き気、嘔吐）であり、メトホルミンの投与量が多いほどより高頻度にあらわれる。また、メトホルミンは血清のB12濃度を低下させることがある。本剤を投与した患者は毎年血液学検査を実施することが推奨され、明らかに異常がある場合は適切に調査及び管理する必要がある。

5. 基本的注意

- 1) 乳酸アシドーシス：重篤な乳酸アシドーシスは、治療期間中にメトホルミン塩酸塩が蓄積されてまれにあらわれる代謝性合併症であり、発症すると50%が致命的である。乳酸アシドーシスは著明な組織灌流低下及び低酸素症があるときに糖尿病を含む病理性生理学的状態に伴ってあらわれることがある。乳酸アシドーシスでは、血中乳酸値の上昇（5 mmol/L 超）、血中 pH 低下、陰イオン間の差が増大する電解質不均衡、乳酸/ピルビン酸塩比の上昇等の特徴がある。メトホルミン塩酸塩が乳酸アシドーシスの原因として考慮される場合、メトホルミン塩酸塩の血中濃度は一般的に5 µg/mL を超える。メトホルミン塩酸塩を投与した患者において、乳酸アシドーシス発現の報告は非常に少ない（年間患者1000人当たり約0.03件、致命的な場合は年間患者1000人当たり約0.015件）。報告された内容として、主に内・外科的な問題の合併及び多くの薬物の併用投与等の状態で、内因性の腎臓病と腎臓灌流低下を含む腎機能が有意に低下した糖尿病患者の中で一次的に発生したものである。乳酸アシドーシスの危険性は腎機能の低下の程度と患者の年齢に応じて増大する。
したがって、メトホルミン塩酸塩を投与する患者の腎機能を定期的に監視し、最低有効量を投与することにより、乳酸アシドーシスの危険性を有意に低下させることがで

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

きる。なお、低酸素症、脱水、敗血症と関連する症状がある場合、メトホルミン塩酸塩の投与を直ちに中止すること。肝機能が障害を受けた場合、乳酸の排泄能力が有意に低下することがあるので、一般的には肝疾患の臨床的又は検査結果の所見がある患者の場合、メトホルミン塩酸塩を投与しない。アルコールの摂取により、メトホルミン塩酸塩が乳酸の代謝に影響を及ぼすおそれがあるので、メトホルミン塩酸塩を投与する際には急・慢性的なアルコールの過量摂取は避けるべきである。また、血管内の放射性造影剤の検査や手術する前に、メトホルミン塩酸塩の投与を一時的に中止しなければならない。

乳酸アシドーシスは倦怠感、筋肉痛、呼吸困難、強い眠気や腹痛のように非特異的な症状を伴うが、初期症状の段階では診断が難しい。アシドーシスが悪化する場合は、体温低下、低血圧と徐脈性不整脈があらわれることがある。患者と医師はこれらの症状の重要性について知っておくべきであり、このような症状があらわれた場合には、患者は直ちに医師に連絡しなければならない。乳酸アシドーシスであるか判断するために、血清電解質、ケトン、血糖値、血中 pH、乳酸濃度及びメトホルミン塩酸塩の血中濃度等を測定する。また、乳酸アシドーシスの疑いが強い場合は、乳酸の測定結果等を待つことなく、適切な処置を行う。特に投与開始の初期投与量を増加した場合に、乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意しなければならない。治療初期にメトホルミン塩酸塩の特定の用量で患者が安定すると胃腸症状があらわれることはあるが、後期にあらわれる胃腸症状は乳酸アシドーシスや他の深刻な病気が考えられる。

メトホルミン塩酸塩を投与した患者で、空腹時の静脈血漿の乳酸値が正常上限値以上だが 5 mmol/L 以下である場合は、乳酸アシドーシスがあらわれたのではなく、コントロールされていない糖尿病や肥満、過度の肉体活動や検体の扱い等に起因する可能性がある。

ケトアシドーシス（ケトン尿症とケトン血症）の証拠がない代謝性アシドーシスがあらわれる糖尿病患者に対しては、乳酸アシドーシスを疑う必要がある。

乳酸アシドーシスは入院治療を必要とする内科的な緊急事態である。メトホルミン塩酸塩を投与した患者が乳酸アシドーシスを起こした場合、薬物の投与を直ちに中止し、一般的な補助療法を実施しなければならない。メトホルミン塩酸塩は透析が可能なので（良好な血流力学的条件で 170 mL/分に至るクリアランス）、アシドーシスを正常化して蓄積された薬物を除去するために、即時に血液透析をすることが推奨される。これらの処置により、症状が速やかに改善及び回復できる。

- 2) 腎機能のモニタリング：メトホルミンとアナグリプチンはほとんどが腎臓から排泄され、腎機能障害の程度に応じてメトホルミンの蓄積と乳酸アシドーシスの危険性が上昇する。したがって、年齢に応じた血清クレアチニン値が正常上限値以上の患者には本剤を投与してはいけない。高齢者における老化は腎機能低下に関連しているので、適切に血糖コントロール効果がある最小用量を設定するように注意すべきである。高齢者は定期的に腎機能をモニタリングし、一般的には最大用量に設定しない。本剤による治療開始前後で少なくとも 1 年に 1 回腎機能検査を行い、正常であることを確認しなければならない。腎機能不全の発現が予想される患者はより頻繁に腎機能を評価し、腎機能不全の徴候がある時にはメトホルミンの投与を中止する。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

- 3) 肝障害患者：肝障害患者において、メトホルミンの投与は乳酸アシドーシスの一部事例と関連しているため、肝障害患者には本剤を投与しない。
- 4) 低酸素症状態：メトホルミン関連乳酸アシドーシスのリスク因子として特定されているものには、心血管系虚脱（ショック）、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞及び低酸素症があり、腎前性高窒素血症を起こすおそれがある。本剤による治療を受ける患者でこれらの症状があらわれた場合、直ちに投与を中止すること。
- 5) アルコール摂取：アルコールの摂取により乳酸の代謝におけるメトホルミン塩酸塩の影響が増大すると報告されているため、本剤を投与中に急・慢性のアルコール過量摂取は避けるべきである。
- 6) 手術：手術（食事と輸液の摂取量に制限がない軽い処置は除外）を行う際には、本剤の投与を一時的に中止して、患者の経口摂取能力が回復し、腎機能が正常化したことが確認されてから再投与する。
- 7) ビタミン B12 値：メトホルミン塩酸塩を 29 週間継続投与した臨床試験における患者の約 7%において、血清 B12 値の試験前正常値から正常値以下への臨床症状を伴わない減少が観察された。このような減少は貧血との関連性はなく、B12-内因子複合体による B12 の吸収が阻害されることが原因であり、メトホルミン塩酸塩の投与を中止するかビタミン B12 を補充することにより速やかに回復する。メトホルミン塩酸塩を投与する患者は、毎年血液学検査を行い、異常値に関して適切に評価・管理しなければならない。特定の患者（ビタミン B12 やカルシウムの摂取あるいは吸収が不適切な患者）でビタミン B12 値が正常値以下に減少することがあるので、これらの患者では 2～3 年の間隔で定期的に血漿中 B12 を測定する必要がある。
- 8) コントロールされている糖尿病患者の変化：本剤により 2 型糖尿病が良好にコントロールされている患者において異常所見や臨床疾患（特に、曖昧で明確に定義できない疾患）が発現した場合、直ちにケトアシドーシスや乳酸アシドーシスについて評価しなければならない。血清電解質、ケトン、血糖値を確認し、必要に応じて血中 pH、乳酸、ピルビン酸塩、メトホルミン塩酸塩の濃度についても検査しなければならない。アシドーシス症状が明らかになった場合は、メトホルミン塩酸塩の投与を直ちに中止し、他の適切かつ有効な措置をしなければならない。
- 9) 低血糖を誘発する薬物の使用
 - ・ アナグリプチン：インスリン及びスルホニルウレア等のインスリン分泌促進剤と本剤を併用する場合、低血糖の発生が増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤又はインスリンとの併用時には、低血糖のリスクを軽減するためにスルホニルウレア系薬剤又はインスリンの減量を検討すること。
 - ・ メトホルミン塩酸塩：低血糖は、一般的な使用環境下でメトホルミンを単独投与した患者では起こらないが、カロリー摂取量が不十分な場合、激しい運動によりカロリー摂取量が不足する場合、他の血糖降下剤（スルホニルウレア、インスリン等）又はアルコールを併用投与する場合に起こりやすい。特に、高齢者、衰弱又は栄養不良の患者、副腎や脳下垂体機能不全の患者又はアルコール中毒者等では低血糖が起こりやすい。高齢者又は β -アドレナリン遮断剤を投与している患者は、低血糖を識別することが難しい。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

- 10) 腎機能やメトホルミンの代謝又は排泄に影響を与える薬剤との併用投与：腎機能に影響を与えたり、血液動態学変化を起こしたり、尿細管から排泄される陽イオン性薬物のようにメトホルミンの代謝又は排泄を阻害する薬物との併用投与では慎重に使用すること。
 - 11) 重度及び障害を伴う関節痛：他の DPP-4 阻害剤を服用した患者における市販後調査で、重度及び障害を伴う関節痛が報告されている。発生時期は薬物を投与した 1 日後から数年後まで様々である。薬物の投与を中止すると症状は緩和した。患者の一部は同じ薬剤又は他の DPP-4 障害剤の再服用時に症状が再発した。重度関節痛の原因として DPP-4 障害剤を考慮し、必要な場合は投与を中止する。
 - 12) 血糖コントロール不良：糖尿病治療で安定している患者が発熱、痙攣、感染又は手術のようなストレスに曝されると、一時的に血糖値の調節が不良となるおそれがある。この時期には本剤の投与を中止し、一時的にインスリンの投与が必要となる。急性の危機状態が消失した後にはメトホルミンの再投与が可能である。血糖値を一定なレベルに低下させる経口血糖降下剤は、患者の血糖値を一定期間後に低下させる。
 - 13) 特定職業の患者：本剤の成分であるメトホルミンは、まれに重度の乳酸アシドーシスや重度の遅延性低血糖を起こすおそれがあるので高所作業、自動車運転等に従事している患者に投与する場合には注意すること。また、乳酸アシドーシスと低血糖に関する注意事項について、患者及びその家族に十分に説明すること。
 - 14) 糖尿病に類似した症状：2 型糖尿病の診断を受けた患者のみに適用する。糖尿病以外にも耐糖能障害、尿糖の陽性等糖尿病に類似した症状（腎性糖尿病、甲状腺機能異常等）があらわれる疾患に注意しなければならない。
 - 15) 患者に、本剤以外の治療法の潜在的有益性及び危険性及び食事療法の持続、規則的な運動、血糖値の定期検査、糖化ヘモグロビン、腎機能及び血液学検査等の重要性について説明すること。乳酸アシドーシスの危険性、その症状と発現する原因について患者に説明すること。原因不明の過呼吸症、筋肉痛、疲労、異常な意識昏迷、その他の特定できない症状があらわれた場合、患者は直ちに本剤の服用を中止して医療スタッフに連絡しなければならない。本剤を投与する期間中における急性・慢性の過度のアルコール摂取の危険性について患者に注意及び指導をすること。
6. 相互作用：アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回とメトホルミン 500 mg, 1 日 2 回を反復投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 1.072 及び 1.062 であった。また、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、それぞれ 0.987 及び 1.105 であった。アナグリプチンとメトホルミンの併用投与においては、アナグリプチンとメトホルミンの薬物動態に大きな影響は認められなかった。本剤の薬物動態における薬物相互作用に関する試験は実施されていないが、アナグリプチンとメトホルミンについては、それぞれ試験が実施されている。
- ・ アナグリプチン
 - 1) アナグリプチンは、in vitro 試験で CYP-P450 分子種 (CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4) の各典型基質の代謝について抑制作用をほとんど示さなかったことから、併用薬剤の代謝を抑制する可能性は低いと予想される。アナグリプチ

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ンはヒト P-糖たん白質及び腎トランスポーターhOAT1, hOAT3, hOAT4, hMRP2 の基質であることが *in vitro* 試験において示唆された。なお、アナグリプチンは hOAT3 及び hOAT2 に対して阻害作用が確認されたが、阻害作用が確認された際の濃度は臨床用量での血漿中濃度と比較して高濃度であったため、併用する他の薬剤の腎排泄に影響を与える可能性は低いと予想される。

2) アナグリプチンと他の薬剤との相互作用

- ① プロベネシド：プロベネシド 1000 mg を 1 日 2 回反復投与してから、アナグリプチン 100 mg を 1 回併用投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 1.539, 1.806 であり、プロベネシドとの併用投与によりいずれも増加が認められた。
- ② ミグリトール：アナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回、ミグリトール 50 mg を 1 日 3 回反復併用投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 0.416 及び 0.771 であった。ミグリトールと併用投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の減少が認められたが、 AUC_{0-24h} の減少は軽微であった。ミグリトールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、それぞれ 1.142 及び 1.270 であった。アナグリプチンとの併用投与により、ミグリトールの AUC_{0-24h} にわずかな増加が認められたが、 C_{max} への影響は認められなかった。
- ③ ジゴキシシン：定常状態のジゴキシシン 0.25 mg, 1 日 1 回を併用してアナグリプチン 400 mg を 1 日 1 回、5 日間反復投与したとき、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）はそれぞれ 1.49, 1.18 であった。アナグリプチンとの併用投与によりジゴキシシンの C_{max} にわずかな増加が認められたが、 AUC_{0-t} への影響は認められなかった。
- ④ シクロスポリン：アナグリプチン 400 mg を 1 日 1 回反復投与した後、シクロスポリン 600 mg を 1 回併用投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 1.25 及び 1.20 であった。シクロスポリンとの併用投与によりアナグリプチンの C_{max} に微妙な増加が認められたが、 AUC_{0-t} には影響が認められなかった。
- ⑤ グリベンクラミド：アナグリプチン 400 mg を 1 日 1 回反復投与した後、グリベンクラミド 5 mg を 1 回併用投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は 1.01 及び 0.95 であった。グリベンクラミドとの併用投与によりアナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} には影響が認められなかった。グリベンクラミドの単独投与とアナグリプチンとの併用投与では、グリベンクラミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）はそれぞれ 1.44 及び 1.07 であった。アナグリプチンとの併用投与によりグリベンクラミドの C_{max} にわずかな増加が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$ には影響が認められなかった。
- ⑥ ピオグリタゾン：ピオグリタゾン 45 mg を 1 日 1 回反復投与した後、アナグリプチン 400 mg を 1 日 1 回反復併用投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比率（併用投与時/単独投与時）はそれぞれ 1.15 及び 1.07 であった。ピオグリタゾンとの併用投与によりアナグリプチンの C_{max} にわずかな増加が認められたが、アナグリプチンの AUC_{0-t} には影響が認められなかった。ピオグリタゾンの C_{max} 及び

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

AUC_{0-t}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、ピオグリタゾンの未変化体においてそれぞれ 0.80 及び 0.93；代謝物 M-II においてそれぞれ 0.89 及び 0.91；代謝物 M-III においてそれぞれ 0.93 及び 0.98；代謝物 M-IV に対してそれぞれ 0.97 及び 0.97 であった。アナグリプチンとの併用投与によりピオグリタゾンの未変化体と M-II の C_{max}にわずかな減少が認められたが、ピオグリタゾンの未変化体及び M-II の AUC_{0-t}、その他のピオグリタゾン代謝物の C_{max}、AUC_{0-t}には影響が認められなかった。

・ メトホルミン塩酸塩：

- 1) 次の薬剤との併用により血糖降下作用が増強又は減弱されるおそれがあるので、併用する場合には血糖値及びその他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
 - ① 血糖降下作用を増強する薬剤：インスリン製剤，スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤， α -グルコシダーゼ阻害剤，たん白同化ステロイド，グアナチジン，サリチル酸塩（アスピリン等）， β -遮断剤（プロプラノロール等），MAO 阻害剤，アンジオテンシン変換酵素阻害剤
 - ② 血糖降下作用を減弱する薬剤：アドレナリン，交感神経剤，副腎皮質ステロイド，甲状腺ホルモン，卵胞ホルモン，エストロゲン，経口避妊剤，チアジド系とその他利尿剤，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，フェニトイン，カルシウム拮抗剤
- 2) アルコール：特に次のような環境で急性アルコール中毒を起こした際に，乳酸アシドーシスの危険性が増加する。
 - 空腹時又は栄養失調時
 - 肝機能の低下飲酒及びアルコールが含まれている薬物の服用を避けること。
- 3) ヨード標識造影剤：ヨード標識された造影剤を静脈に投与することで腎不全が発生しやすく，メトホルミンの蓄積を誘発し，患者が乳酸アシドーシスの危険に曝されるおそれがある。放射性ヨード造影剤を用いた検査を開始する前，又は開始する際には，メトホルミンの投与を中止し，少なくとも 48 時間後に腎臓機能が正常であることを確認してから，再投与すること。
- 4) グリブライド：2 型糖尿病患者に対する単回投与試験において，メトホルミン塩酸塩とグリブライドの併用投与は，メトホルミン塩酸塩の薬力学及び薬物動態学的特性に変化を起さなかった。グリブライドの AUC 及び C_{max} に減少が認められたが，ばらつきが大きかった。本試験では，単回投与，メトホルミン塩酸塩の血中濃度及び薬物動態学的効果に関連が認められなかったことから，これらの相互作用について，臨床的な意味は明確ではないことが示された。
- 5) フロセミド：健康成人への単回投与によるメトホルミン塩酸塩とフロセミドの薬物相互作用試験では，併用投与により両剤の薬力学的数値が影響を受けることが示された。フロセミドはメトホルミン塩酸塩の血漿中濃度を増加させ，メトホルミン塩酸塩の血中 C_{max} は 22%，血中 AUC は 15%増加したが，腎クリアランスには有意な変化がなかった。メトホルミン塩酸塩と共に投与したとき，単独投与と比較してフロセミドの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 31%及び 12%低下し，フロセミドによる腎クリアランスの変化を除いて最終半減期が 32%減少した。メトホルミン塩酸塩とフロセミドを慢性的に併用投与した場合については，相互作用に関する有用な情報はなかった。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

- 6) ニフェジピン：健康なボランティアへの単回投与によるメトホルミン塩酸塩とニフェジピンの薬物相互作用試験では、ニフェジピンと併用投与した際に、血漿中メトホルミン塩酸塩の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 20%及び 9%増加し、尿中排泄も増加したが、 T_{max} と半減期には影響がなかった。またニフェジピンはメトホルミン塩酸塩の吸収を促進したが、メトホルミン塩酸塩はニフェジピンへの影響が大きくなかった。
 - 7) 腎機能に影響を与えたり、血液動態学的変化を起こしたり、又は尿細管から排泄される陽イオン性薬物のようにメトホルミンの代謝を阻害する薬物：理論的には腎尿細管分泌により排泄される陽イオン性薬物（例えば、アミロライド、ジゴキシン、モルヒネ、プロカインアミド、キニジン、キニーネ、ラニチジン、トリアムテレン、トリメトプリム及びバンコマイシン）は、腎尿細管輸送系における競合物質であり、メトホルミン塩酸塩と相互作用する可能性がある。健康ボランティアへの単回及び反復投与において検討された、メトホルミン塩酸塩とシメチジンの相互作用に関する試験では、メトホルミン塩酸塩の最大血漿中濃度と全体血中濃度が 60%上昇し、血漿中と全血中のメトホルミン塩酸塩 AUC が 40%増加した。単回投与時の排泄半減期に変化はなかった。メトホルミン塩酸塩はシメチジンの薬物動態には影響を与えなかった。これらの薬物相互作用は理論的に起こり得ることであり（シメチジンは除く）、近位尿細管分泌系から排泄される陽イオン性薬物を投与した患者については、詳細なモニタリングとメトホルミン塩酸塩及び相互作用がある薬物の用量を調整することを推奨する。
 - 8) その他：健康ボランティアにおける単回併用投与試験では、メトホルミン塩酸塩とプロプラノロール又はメトホルミン塩酸塩とイブプロフェンについて、薬力学的性質において相互に影響を受けないことが示された。メトホルミン塩酸塩の血漿たん白質との結合は無視できるので、血漿たん白質と結合するスルホニルウレアと比較して、サリチル酸、スルホニルアミド、クロラムフェニコール、プロベネシドのようにたん白質と大量に結合する薬物とは相互作用が少ない。
7. 妊婦、授乳婦への投与
- 1) 妊婦への投与：本剤又は各成分について妊婦を対象とした比較臨床試験は行われていない。動物での生殖毒性試験ではヒトでの反応を予測することはできない。したがって妊婦又は妊娠している可能性がある女性には投与しないこと。
 - ・ アナグリプチン：妊婦を対象とした適切な臨床試験の結果がないため、妊婦への本剤の投与は推奨されない。本剤投与中に妊娠が確認された場合には、直ちに投与を中止すること（動物実験（ラット）で、胎児への移行が報告されている）。
 - ・ メトホルミン塩酸塩：メトホルミンを最大 600 mg/kg/day でラット及びウサギに投与した場合、催奇形性が認められなかった。これは、ラット及びウサギとの体表面積比較で、ヒト最大推奨用量 2000 mg の約 2 倍と 6 倍の曝露に相当した。胎仔の薬物濃度を測定した結果、メトホルミンが部分的に胎盤を通過することが確認された。
 - 2) 授乳婦への投与：本剤を配合剤として授乳中の動物に投与した試験は実施していない。アナグリプチンとメトホルミンのヒト母乳中への移行は報告されていない。動物実験（ラット）で乳汁に分泌されることが報告されているため、授乳婦には投与しないこと。
8. 小児等への投与：小児に対する安全性及び有効性は確立していない（臨床経験がない）。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

9. 高齢者への投与：メトホルミンは主に腎臓から排泄され、高齢者では腎機能が低下する傾向があるため、本剤を服用している高齢者は腎機能を定期的にモニタリングする必要がある。
 - ・ アナグリプチン：国内で本剤の第 II 相及び第 III 相臨床試験に参加した患者（143 例）のうち、65 歳以上の高齢者は 25 例（17.48%）であった。本試験では、高齢者への投与について十分には検討されていない。日本の第 II 相試験では、合計 272 例のうち 65 歳以上の高齢者は 66 例（24.26%）であった。アナグリプチン及び主要代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-2h} では、年齢による大きな差異は認められなかった。しかし、一般に高齢者は生理機能が低下しているため、有害事象発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。
 - ・ メトホルミン塩酸塩：メトホルミンは大部分が腎臓から排泄されることが知られている。メトホルミンの乳酸アシドーシスは腎障害患者においてリスクが大きいため、本剤は腎機能が正常の患者のみに投与すること。高齢者は腎機能低下の可能性があるので、メトホルミンの初期及び維持用量に注意が必要である。腎機能を慎重に評価して用量の調整を行うこと。
10. 過量投与時の処置
 - ・ アナグリプチン：日本での臨床試験の最高投与量は健康成人に 1 日 400 mg を単回投与し、米国での臨床試験では健康成人に 1 日 800 mg まで 7 日間反復投与又は 1 日 1600 mg を単回投与した。該当する投与量で確認された有害事象は全て軽度であり、重篤な有害事象や投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。過量投与においては、一般的な治療（例えば、吸収されない薬物を胃腸から除去して心電図を含む臨床モニタリングを実施）を行い、患者の状態に応じて補助的な治療を行うこと。
 - ・ メトホルミン塩酸塩：メトホルミン塩酸塩を 85 g まで投与した状態で、乳酸アシドーシスは発現したが低血糖の発現はなかった。循環動態が良好でクリアランスが 170 mL/分であれば透析できるので、本剤の過量投与が疑われる患者については、蓄積された薬物を除去するために血液透析が有用である可能性がある。
11. 保管及び取扱い上の注意事項
 - 1) 小児の手の届かない所に保管すること。
 - 2) 他の容器に入れ替えることは、事故の原因となり、品質維持の面で望ましくないため、注意すること。
12. その他
 - ・ アナグリプチン
 - 1) アナグリプチンについて、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた体外染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び不定期 DNA 合成 (UDS) 試験を実施した結果、染色体異常試験において短時間処理法の代謝活性化系非存在下で陽性を示したが、極めて高用量（3835 $\mu\text{g/mL}$ ）での変化であり、また他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で陰性であったことから、アナグリプチンが生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。
 - 2) マウス 104 週間がん原性試験において、アナグリプチン投与による腫瘍の発生及び増加は認められず、評価された最大投与量は雄が 1000 mg/kg/day、雌が 2000 mg/kg/day

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

であった（2000 又は 1000 mg/kg/day 投与時のアナグリプチンの曝露量は、最大臨床投与量（1 回 200 mg, 1 日 2 回）でのヒトの 47 倍以上又は 28 倍以上に相当する）。

- 3) ラット 104 週間がん原性試験において、雌雄とも 600 mg/kg/day まで腫瘍病変が認められなかった（最大臨床投与量でのヒト推定曝露量の 80 倍以上）。雄は 2000/1000 mg/kg/day, 雌は 2000 mg/kg/day で肝臓の血管肉腫が認められ、雄は、2000/1000 mg/kg/day で膀胱の移行上皮乳頭腫が認められた（2000 又は 1000 mg/kg/day 投与時、アナグリプチンの曝露量は最大臨床投与量でのヒトの 200 倍以上又は 140 倍以上）。血管肉腫は極めて高用量で増加が認められ、げっ歯類で見られる溶血による血管肉腫と予想された。また、雄での膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加は、膀胱結石が関与すると考えられ、膀胱結石による膀胱腫瘍発生はげっ歯類に特異的な現象であることから、ヒトとの関連性を示すものではないと考えられた。
- 4) ラット受胎能及び初期胚発生試験において、雄の生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量は 600 mg/kg/day であり、雌の生殖機能に関する無毒性量は 600 mg/kg/day, 初期胚発生に関する無毒性量は 2000 mg/kg/day であった（雌雄動物の生殖機能に関する無毒性量での曝露量は、最大臨床投与量でのヒトの 47~72 倍、初期胚発生に関する無毒性量は雄については 47 倍、雌については 239 倍に相当する）。
- 5) ラット胚・胎児発生試験において、母体の生殖機能に関する無毒性量は 2000 mg/kg/day, 胚・胎児発生に関する無毒性量は 600 mg/kg/day であった（母体生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量での曝露量は、最大臨床投与量でのヒトの 428 倍及び 91 倍に相当する）。
- 6) ウサギ胚・胎児発生試験において、母体の生殖機能に関する無毒性量は 300 mg/kg/day, 胚・胎児発生に関する無毒性量は 600 mg/kg/day であった（母体生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量での曝露量は、最大臨床投与量でのヒトの 41 倍及び 87 倍に相当する）。
- 7) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母体の生殖機能に関する無毒性量は 2000 mg/kg/day, F1 出生児に関する無毒性量は 200 mg/kg/day であった（母体生殖機能及び出生児に関する無毒性量での曝露量は、最大臨床投与量でのヒトの 428 倍及び 20 倍に相当する）。

・ メトホルミン塩酸塩

- 1) メトホルミンは 1 次又は 2 次代謝物や薬物中毒によって惹起される薬物動態学的な特性があらわれない。
- 2) 長期がん原性試験をラット（104 週反復）及びマウス（91 週反復）を用いて、それぞれ 900 mg/kg/day 及び 1500 mg/kg/day の用量で実施した。これらの用量は、体表面積に基づくヒトの 1 日最大許容量の約 4 倍である。雌雄マウスのいずれにおいてもメトホルミンに関連する発がん性の所見はなかった。同様に雄ラットにおいて本剤による腫瘍誘発の可能性は認められなかった。しかし、雌ラットに 900 mg/kg/day 投与した場合、子宮体部に良性間質性ポリープの増加が観察された。復帰突然変異試験 (S.typhimurim), 遺伝子突然変異試験 (マウスリンパ腫細胞), 染色体異常試験 (リンパ球) 及び生体内小核試験 (マウス骨髄細胞) からは本剤の変異原性の可能性を示す所見は認められなかった。雌雄ラットの受胎能については、高容量の 600 mg/kg/day 又は体表面積に基づ

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

く最大許容量の約3倍を投与したとき、メトホルミンによる影響は認められなかった。

□保存方法

気密容器，室温（1～30°C）に保管

□包装単位

- ・ 100/500 mg : 30錠（10錠/PTP包装×3），30錠/瓶，60錠/瓶
- ・ 100/850 mg : 30錠（10錠/PTP包装×3），30錠/瓶，60錠/瓶
- ・ 100/1000 mg : 30錠（10錠/PTP包装×3），30錠/瓶，60錠/瓶

□交換及び製品に関するお問い合わせ

本剤は，厳格な品質管理を済ませた製品です。購入時，有効期限が切れたり，変質・腐敗又は汚損された商品等は，薬局等の開設者に限り交換いたします。なお，製品に関するお問い合わせがございましたらご連絡ください。

コンタクト：顧客満足チーム 1588-2675

添付文書の作成年月日：2016.8.2以降に変更された内容は，弊社のホームページ（www.jw-pharma.co.kr）で確認できる。

- ・ 主成分（アナグリプチン）製造元・製剤製造元：JW 中外製薬

JW 中外製薬

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.7. 同種同効品一覧表

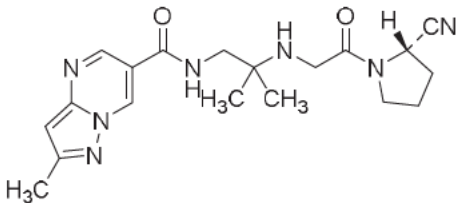
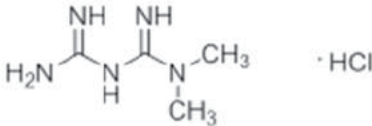
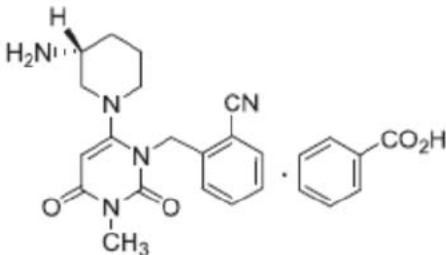
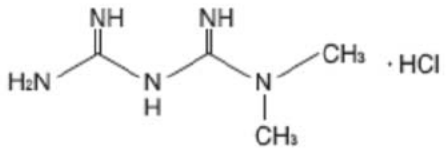
株式会社三和化学研究所

1.7. 同種同効品一覧表

1.7. 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、イニシンク配合錠、エクメット配合錠、スイニー錠及びメトグルコ錠について表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アナグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠	アログリブチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠
販売名	メトアナ配合錠 LD, メトアナ配合錠 HD	イニシンク配合錠
会社名	株式会社三和化学研究所	武田薬品工業株式会社
承認年月	—	2016年9月28日
再審査	—	—
再評価	—	—
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	<p>アナグリブチン</p>  <p>メトホルミン塩酸塩</p> 	<p>アログリブチン安息香酸塩</p>  <p>メトホルミン塩酸塩</p> 
剤形・含量	<p>LD: 1錠中にアナグリブチン 100 mg 及び「日局」メトホルミン塩酸塩 250 mg を含有するフィルムコーティング錠</p> <p>HD: 1錠中にアナグリブチン 100 mg 及び「日局」メトホルミン塩酸塩 500 mg を含有するフィルムコーティング錠</p>	<p>1錠中にアログリブチンとして 25 mg(アログリブチン安息香酸塩として 34 mg) 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有するフィルムコーティング錠</p>
効能・効果	<p>2型糖尿病</p> <p>ただし、アナグリブ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</p>	<p>2型糖尿病</p> <p>ただし、アログリブ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。</p>
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(2) 本剤 LD (アナグリブチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg) については、原則として以下の場合に使用を検討すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既にアナグリブチン 100 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 ・アナグリブチン 100 mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合 ・メトホルミン塩酸塩 250 mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合 <p>(3) 本剤 HD (アナグリブチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/500 mg) については、原則として以下の場合に使用を検討すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既にアナグリブチン 100 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 ・アナグリブチン 100 mg 1日2回及びメトホルミ 	<p>(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。</p> <p>(2) 原則として、以下の場合に、本剤の使用を検討すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 既にアログリブチン安息香酸塩 (アログリブチンとして 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 2) アログリブチン安息香酸塩 (アログリブチンとして 1日 25 mg) 単剤の治療により効果不十分な場合 3) 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 <p>(3) 本剤投与中において、本剤の投与がアログリブ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。</p>

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>ン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の治療により効果不十分な場合</p> <p>・メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合</p> <p>(4) 本剤投与中において、本剤の投与がアナ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。</p>	
用法・用量	<p>通常、成人には 1 回 1 錠 (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。</p>	<p>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。</p>
警告	<p>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</p> <p>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</p>	<p>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</p> <p>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</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 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</p> <p>(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。]</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>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。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>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。]</p> <p>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]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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</p> <p>(3) 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 [輸液及び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。]</p> <p>(4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン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。]</p> <p>(5) 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。]</p> <p>(6) 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]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(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]</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>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。]</p> <p>(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>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。]</p> <p>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)</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)</p> <p>(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</p>
使用上の注意	<p>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</p> <p>(1) 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]</p> <p>(2) 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]</p> <p>(3) スルホニルウレア剤、速攻型インスリン分泌促進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。「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の</p>	<p>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</p> <p>(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)</p> <p>(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。]</p> <p>(3) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p>

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(5) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(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。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(7) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p> <p>(8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(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。[「相互作用」の項参照]</p>	<p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(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。]</p> <p>(7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(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]</p> <p>(9) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [アログリブ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]</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては, 患者及びその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, 速効型インスリン分泌促進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, 速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には, スルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進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」, 「副作用」の項参照]</p> <p>(2) アナグリブ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]</p> <p>(3) 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。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。 [「禁忌」の項参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>(4) 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]</p> <p>(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。 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(6) 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]</p> <p>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。</p> <p>[メトホルミン塩酸塩の国内臨床試験における除</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。 [「禁忌」の項参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>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。]</p> <p>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。</p> <p>(5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため, 本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(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</p>

1.7. 同種同効品一覧表

<p>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]</p> <p>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。</p> <p>(7) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(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。</p> <p>(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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。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。</p> <p>(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ため、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(14) 本剤の有効成分であるアナグリプチンと 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。</p>			<p>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]</p> <p>(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。</p> <p>(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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ため、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。</p> <p>(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]</p> <p>(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を行い、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。</p> <p>(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。</p> <p>(15) アログリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。</p>		
<p>3. 相互作用</p> <p>アナグリプチンは主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。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]</p>			<p>3. 相互作用</p> <p>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]</p>		
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・機序等	
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、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。	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	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用		腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等		

1.7. 同種同効品一覧表

	シン等	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	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 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状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、速効型インスリン分泌促進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、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕 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。	糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。	糖尿病用薬 ^{注2)} スルホニルウレア剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、ミグリトール チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド SGLT2 阻害剤 イプラグリフロジン L-プロリン、ダバ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 フィブラート系薬剤 たん白同化ホルモン剤	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。	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	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。

1.7. 同種同効品一覧表

	等			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	
	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	左記薬剤と本剤を併用する場合には, 血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。観察を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	腎臓での有機カチオン輸送系 (OCT2) 阻害作用によりメトホルミンの排泄が阻害され, 血中濃度が上昇し, 作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い, 必要に応じて本剤を中止するなど慎重に投与すること。
	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	メトホルミン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, 必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系 (OCT2) 阻害作用により, メトホルミンの排泄が阻害されたと考えられている。	注2) 「重要な基本的注意 (14)」の項参照	
	ジゴキシン	アナグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。[「薬物動態」の項参照]	機序不明		
<p>4. 副作用</p> <p>国内で実施された臨床試験において, アナグリプチン及びメトホルミン併用症例 267 例中 14 例 (5.2%) 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 3 例 (1.1%), 腹部不快感 2 例 (0.7%), 便秘 2 例 (0.7%), 血中乳酸増加 2 例 (0.7%) 等であった。[承認時]</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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</p>			<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p>		

1.7. 同種同効品一覧表

<p>な処置を行うこと。</p> <p>2) 低血糖 (1%未満) : 本剤の投与により低血糖があらわれることがある。DPP-4 阻害剤と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。ただし、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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]</p> <p>3) 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。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>4) 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。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>5) 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。</p> <p>6) 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。</p> <p>7) 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。</p> <p>(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。</p>		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>4) AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>9) 類天疱瘡 (頻度不明) があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 アログリブチン</p>			
	1 ~ 5% 未満	1%未満	頻度不明		0.1~5%未満 ^{注3)}
消化器 ^{注1)}	下痢	便秘、腹部不快感、消化不良、血中アミラーゼ上昇	胃炎、腹部膨満、腹痛、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、食欲不振、胃腸障害	1) 過敏症 ^{注4)}	発疹、痒痒、蕁麻疹
過敏症 ^{注2)}			発疹、痒痒	2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘
肝臓		ALT	γ -GTP 上	3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ

1.7. 同種同効品一覧表

		(GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	昇, 肝機能異常		
腎臓			BUN 上昇, 血中クレアチニン上昇, 腎嚢胞	4) その他	倦怠感, 鼻咽頭炎, 浮腫, 動悸, 関節痛, 筋肉痛, 貧血
代謝異常		乳酸上昇, 血中尿酸上昇	血中カリウム上昇, ケトーシス	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	
精神神経系			めまい・ふらつき, 眠気, 味覚異常, 頭重, 頭痛		
血液			貧血, 白血球数増加, 好酸球数増加, 白血球数減少, 血小板数減少		
その他			便潜血陽性, 鼻咽頭炎, 浮腫, CK (CPK) 上昇, 尿中血陽性, 蜂巣炎, 倦怠感 ^{注 1)} , 空腹感, 動悸, 脱力感, 発汗, ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注 3)} , 筋肉痛 ^{注 1)}	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。	
<p>注 1) 胃腸症状, 倦怠感, 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) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 3) 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。</p>					頻度不明 ^{注 5)}
				1) 消化器 ^{注 6)}	下痢, 食欲不振, 腹痛, 悪心, 嘔吐, 腹部膨満感, 便秘, 消化不良, 胃炎, 胃腸障害, 放屁増加
				2) 血液	貧血, 白血球減少, 血小板減少, 白血球増加, 好酸球増加
				3) 過敏症 ^{注 7)}	発疹, 痒痒
				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	

1.7. 同種同効品一覧表

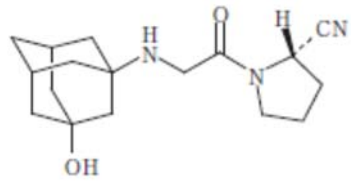
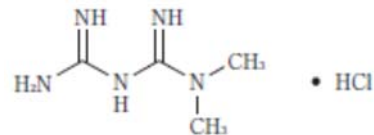
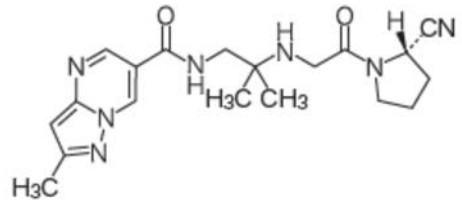
		らわれることがある。
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]</p> <p>2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。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。</p> <p>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。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、メトホルミンによる乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。</p> <p>(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。</p>	
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。[アナグリプチンでは、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。メトホルミンでは、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。]</p> <p>(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には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)でアナグリプチン及びメトホルミンの乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>	
<p>7. 小児等への投与</p> <p>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)</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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)。</p>	
<p>8. 過量投与</p> <p>症状：メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起ることがある。〔副作用〕の乳酸アシドーシスの項参照)</p> <p>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。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>症状：メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起ることがある。〔副作用〕の乳酸アシドーシスの項参照)</p> <p>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。</p>	
<p>9. 適用上の注意</p> <p>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]</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>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。]</p>	

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 雌雄ラットにアナグリプチン 200, 600, 2000 mg/kg/日 (2000 mg/kg/日群の雄は投与 71 週以降 1000 mg/kg/日に減量) を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、2000/1000 mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000 mg/kg/日群の雌 (60 例中 1 例) で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000 mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットにアナグリプチン 2000 又は 1000 mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量 (AUC) は、臨床での最大投与量 (1 回 200 mg, 1 日 2 回) の 200 倍以上又は 140 倍以上であった。なお、マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>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。</p>
<p>添付文書 作成年月</p>	<p>—</p>	<p>2018 年 4 月改定 (第 5 版)</p>

1.7. 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠	アナグリブチン錠
販売名	エクメット配合錠 LD, エクメット配合錠 HD	スイニー錠 100 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	株式会社三和化学研究所
承認年月	2015年9月28日	2012年9月28日
再審査	—	—
再評価	—	—
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	ビルダグリブチン  メトホルミン塩酸塩 	アナグリブチン 
剤形・含量	LD: 1錠中にビルダグリブチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 250 mg を含有するフィルムコーティング錠 HD: 1錠中にビルダグリブチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 500 mg を含有するフィルムコーティング錠	1錠中にアナグリブチン 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
効能・効果	2型糖尿病 ただし、ビルダグリブ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。	2型糖尿病
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) 本剤 LD (ビルダグリブチン/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、既にビルダグリブチン 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ブチン 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 (ビルダグリブチン/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、既にビルダグリブチン 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、ビルダグリブチン 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ブ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回1錠 (ビルダグリブチン/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。	通常、成人にはアナグリブチンとして1回 100 mg を1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を 200 mg まで増量することができる。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) ビルダグリブ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。	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、重度以上の腎機能障害患者では、下表を目安に用量調節すること。(「薬物

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>(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</p>	<p>動態」の項参照)</p> <table border="1" data-bbox="874 257 1361 504"> <tr> <td data-bbox="874 257 986 392"></td> <td data-bbox="986 257 1117 392">クレアチニンクリアランス (mL/分)</td> <td data-bbox="1117 257 1236 392">血清クレアチニン値 (mg/dL) <small>注1)</small></td> <td data-bbox="1236 257 1361 392">投与量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="874 392 986 504">重度腎機能障害患者/末期腎不全患者</td> <td data-bbox="986 392 1117 504">Ccr<30</td> <td data-bbox="1117 392 1236 504">男性 : Cr>2.4 女性 : Cr>2.0</td> <td data-bbox="1236 392 1361 504">100 mg, 1 日 1 回</td> </tr> </table> <p>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。 <small>注1)</small> クレアチニンクリアランスに相当する換算値 (年齢 60 歳, 体重 65 kg)</p>		クレアチニンクリアランス (mL/分)	血清クレアチニン値 (mg/dL) <small>注1)</small>	投与量	重度腎機能障害患者/末期腎不全患者	Ccr<30	男性 : Cr>2.4 女性 : Cr>2.0	100 mg, 1 日 1 回
	クレアチニンクリアランス (mL/分)	血清クレアチニン値 (mg/dL) <small>注1)</small>	投与量							
重度腎機能障害患者/末期腎不全患者	Ccr<30	男性 : Cr>2.4 女性 : Cr>2.0	100 mg, 1 日 1 回							
警告	<p>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)</p> <p>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。</p> <p>【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)</p>	-								
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>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</p> <p>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。〕</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>(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)</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>(「2.重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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)</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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</p> <p>〔輸液及び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。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p>								
使用上の注意	<p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態の患者</p> <p>(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。〕</p> <p>(「2.重要な基本的注意」の項参照)</p>	<p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 重度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)</p> <p>(2) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌</p>								

1.7. 同種同効品一覧表

<p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>(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。〕</p> <p>(5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(7) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>(8) 高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(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)</p>	<p>促進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)〕</p> <p>(3) 次に掲げる患者又は状態 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 <p>(4) 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)〕</p>
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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)</p> <p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。(「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項参照) <p>(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。ビルダグリブチンにおいて, 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ブ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, ビルダグリブ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)</p> <p>(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</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては, 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すること。特にスルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進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, 速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には, スルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進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」, 「副作用」の項参照)</p> <p>(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)</p> <p>(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。</p> <p>(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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(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, 常に投与継続の必要性について注意を払うこと。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。</p> <p>(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上, 常に投与継続の可否, 薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(8) 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。</p>

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>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）</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>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。〕</p> <p>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。</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(10) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>				
	<p>3.相互作用</p> <p>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）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>	<p>3.相互作用</p> <p>本剤は主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、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）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>			
薬剤名等	臨床症状・措置	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険

1.7. 同種同効品一覧表

	方法				因子
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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	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。	糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状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、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合は、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、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 （「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照） 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。	糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
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。		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 フィブラート系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
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。 （「2. 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。	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	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
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	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	血糖降下作用の増強による。	ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。 （「薬物動態」の項参照）	機序不明

1.7. 同種同効品一覧表

<p>ビグアナイド系薬剤 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</p>	<p>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ヨ糖を投与するが、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。</p>				
<p>たん白同化ホルモン剤</p>	<p>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。 観察を十分にを行い、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。</p>	<p>機序は不明である。</p>			
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>血糖降下作用の減弱による。</p>			
<p>ピラジナミド</p>		<p>機序は不明である。</p>			
<p>イソニアジド</p>		<p>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。</p>			
<p>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</p>	<p>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。 観察を十分にを行い、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。</p>	<p>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。</p>			

1.7. 同種同効品一覧表

	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。	
<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2) 肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : ALT (GPT) 又は AST (GOT), ALP, γ-GTP, ビル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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>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</p>		<p>4.副作用</p> <p>国内で実施された臨床試験において、1179 例中 282 例 (23.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖症 79 例 (6.7%)、便秘 33 例 (2.8%)、便潜血陽性 20 例 (1.7%) 等であった。〔効能追加承認時〕</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 : 本剤の投与により低血糖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。ただし、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。(「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「相互作用」の項参照)</p> <p>2) 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。(「慎重投与」の項参照)</p> <p>3) 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。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>4) 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。</p>		

1.7. 同種同効品一覧表

<p>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）</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p>							
		(2) その他の副作用					
	頻度不明	1%～5%未満	1%未満		0.1～5%未満	頻度不明	
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	消化器	便秘、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、腹部不快感、血中アミラーゼ上昇、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、消化不良、胃食道逆流性疾患		
神経系障害	味覚異常、頭重、頭痛、眠気	めまい・ふらつき	振戦	過敏症 注2)	発疹、瘙痒		
心臓障害	動悸	—	—	肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇		
血管障害	—	—	高血圧	精神神経系	めまい		
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	血液	貧血、白血球数増加		
肝胆道系障害	γ-GTP 増加	—	AL (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加	その他	便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK (CPK) 上昇、尿中血陽性、血中尿酸上昇、血中クレアチニン上昇、蜂巣炎、腎嚢胞	倦怠感	
腎及び尿路障害	クレアチニン増加、BUN 増加	—	—	注 2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。			
代謝及び栄養障害	ケトosis、カリウム増加、ビタミン B ₁₂ 減少注2)	—	乳酸増加、尿酸増加				

1.7. 同種同効品一覧表

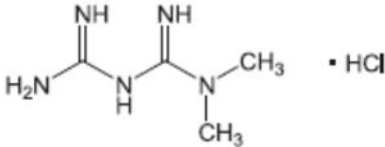
筋骨格系障害	筋肉痛 ^{注1)}	—	関節痛	
皮膚障害	湿疹, 発疹, そう痒症, 蕁麻疹, 皮膚剥脱, 水疱	—	多汗症	
その他	けん怠感 ^{注1)} , 浮腫	空腹	無力症, CRP 増加, CK (CPK) -MB 増加, CK (CPK) 増加, 体重増加, 悪寒	
<p>注 1) 胃腸症状, けん怠感, 筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。 注 2) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。</p>				
<p>5.高齢者への投与 高齢者では, 腎機能, 肝機能等が低下していることが多く, また脱水症状を起こしやすい。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。</p>			<p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 副作用発現に留意し, 経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。 (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。</p>	
<p>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。 ¹⁾ 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。]</p>			<p>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回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また, 動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。] (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に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報告されている。]</p>	
<p>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)。</p>			<p>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)</p>	
<p>8.過量投与 徴候, 症状: 乳酸アシドーシスが起ることがある。(「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</p>			<p>—</p>	

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>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。</p>	
	<p>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)</p>	<p>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)</p>
	<p>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 mg 1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験において、20 mg/kg/日以上用量で、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。</p>	<p>9.その他の注意 雌雄ラットに本剤 200, 600, 2000 mg/kg/日 (2000 mg/kg/日群の雄は投与 71 週以降 1000 mg/kg/日に減量) を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、2000/1000 mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000 mg/kg/日群の雌 (60 例中 1 例) で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000 mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットに本剤 2000 又は 1000 mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量 (AUC) は、臨床での最大投与量 (1回 200 mg, 1日2回) の200倍以上又は140倍以上であった。なお、マウスを用いたがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。</p>
<p>添付文書作成年月</p>	<p>2016年4月改訂 (第2版)</p>	<p>2018年3月改定 (第7版)</p>

1.7. 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3)

一般の名称	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
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月	錠 250 mg : 2010 年 1 月 20 日 錠 500 mg : 2012 年 8 月 16 日
再審査結果	2015 年 12 月
再評価	—
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品
化学構造式	メトホルミン塩酸塩 
剤形・含量	錠 250 mg : 1 錠中にメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有するフィルムコーティング錠 錠 500 mg : 1 錠中にメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有する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
効能・効果に関連する使用上の注意	—
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。
用法・用量に関連する使用上の注意	—
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き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〔乳酸アシドーシスを起こしやすき。〕 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〕

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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</p> <p>(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。〕</p> <p>(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しやすい。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>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</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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〕</p> <p>(5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>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〕</p> <p>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〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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〕</p>

1.7. 同種同効品一覧表

<p>(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。</p> <p>(5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。「臨床成績」の項参照</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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 ヶ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。</p> <p>(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。</p>			
<p>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</p>			
<p>併用注意（併用に注意すること）</p>			
(1)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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	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。

1.7. 同種同効品一覧表

		本格的注意」の項参照]	
	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。
(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	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。	併用による血糖降下作用の増強。
	たん白同化ホルモン剤		機序不明。
	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

1.7. 同種同効品一覧表

			からの回復が遅れるが考えられている。
		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			
		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。
		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	甲状腺ホルモンは全糖代謝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。
		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。
		イソニアジド	イソニアジドによる炭水化

1.7. 同種同効品一覧表

			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。
		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)	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	本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、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用により、本剤の排泄が阻害されることが考えられている。
<p>4.副作用</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>1) 乳酸アシドーシス(頻度不明)</p> <p>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。</p> <p>2) 低血糖(1~5%未満)</p> <p>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]</p>			

1.7. 同種同効品一覧表

<p>3) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ-GTP, ビル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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p>				
	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, 痒痒	
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)}
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>注 3) 発現した場合は投与を中止すること。</p> <p>注 4) 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。</p>				

1.7. 同種同効品一覧表

	<p>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1,500mg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。</p> <p>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¹⁾。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。〕</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。〕</p> <p>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。</p>
添付文書作成年月	2018年2月改訂（第10版）

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.8. 添付文書（案）

株式会社三和化学研究所

1.8. 添付文書（案）

目 次

1.8.	添付文書（案）	3
1.8.1.	効能・効果（案）及びその設定根拠	3
1.8.1.1.	効能・効果（案）	3
1.8.1.2.	効能・効果（案）の設定根拠	3
1.8.2.	用法・用量（案）及びその設定根拠	6
1.8.2.1.	用法・用量（案）	6
1.8.2.2.	用法・用量（案）の設定根拠	6
1.8.3.	使用上の注意（案）及びその設定根拠	8
1.8.4.	添付文書（案）	14

1.8. 添付文書（案）

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1. 効能・効果（案）

2 型糖尿病

ただし、アナ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・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（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - ・既にアナグリプチン 100 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
 - ・アナグリプチン 100 mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合
 - ・メトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合
- (3) 本剤 HD（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/500 mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - ・既にアナグリプチン 100 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
 - ・アナグリプチン 100 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
 - ・メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合
- (4) 本剤投与中において、本剤の投与がアナ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。

1.8.1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

SK-1501（販売名：メトアナ配合錠、以下「本剤」）はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤であるアナグリプチンとビッグアナイド系薬剤（以下「BG 剤」）であるメトホルミン塩酸塩（以下「メトホルミン」）の配合剤である。本剤のアナグリプチン/メトホルミン配合用量は 100/250 mg（以下「本剤 LD」）及び 100/500 mg（以下「本剤 HD」）の 2 用量である。

本剤の有効成分であるアナグリプチンとメトホルミンはいずれも 2 型糖尿病治療薬として広く使用されている薬剤である。アナグリプチンについてはスイニー錠の承認において BG 剤との併用効能が取得されており（2012 年 9 月）、アナグリプチンとメトホルミンの併用療法は 2 型糖尿病治療における選択肢の一つとなっている。

本剤の使用が想定される患者は、アナグリプチンとメトホルミンを併用し状態が安定している患者、メトホルミン単独による治療で効果不十分な患者、アナグリプチン単独による治療で効果不十分な患者、アナグリプチン 100 mg とメトホルミン 250 mg の 1 日 2 回併用投与又は本剤 LD の 1 日 2 回投与による治療で効果不十分な患者である。

1.8. 添付文書（案）

(1) アナグリプチンとメトホルミンを併用し状態が安定している患者

AM0002 試験において、日本人健康成人男性を対象として本剤 HD とアナグリプチン 100 mg 単剤及びメトホルミン 500 mg 単剤併用との生物学的同等性を検討した。本剤 HD 投与時及び単剤併用投与時におけるアナグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度について、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（本剤 HD/単剤併用）の 90%信頼区間を算出した結果、いずれも生物学的同等性の基準（0.80~1.25）を満たし、生物学的同等性が確認された。また、本剤 HD と本剤 LD の溶出挙動を比較した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。これらの結果から、アナグリプチン及びメトホルミンを併用して治療中の患者については、それぞれの有効成分が同用量となる本剤に切り替えても、有効性及び安全性が大きく異なる可能性は低く、切り替えは可能と考える。

(2) メトホルミン単独による治療で効果不十分な患者

AM1001 試験において、メトホルミン 250 mg 又は 500 mg、1 日 2 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対し、プラセボを比較対照としてアナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回 24 週間上乗せ投与した（第 1 期）。

メトホルミン 250 mg、1 日 2 回投与症例におけるアナグリプチン上乗せ投与群とプラセボ群（メトホルミン単独投与群）の治療期第 1 期最終評価時 HbA1c 変化量の差の点推定値は-0.63%であり、アナグリプチン上乗せ投与による HbA1c の有意な低下が認められた。メトホルミン 500 mg、1 日 2 回投与症例におけるアナグリプチン上乗せ投与群とプラセボ群（メトホルミン単独投与群）の治療期第 1 期最終評価時 HbA1c 変化量の差の点推定値は-0.83%であり、アナグリプチン上乗せ投与による HbA1c の有意な低下が認められた。これらの結果から、メトホルミン 250 mg 又は 500 mg、1 日 2 回投与で治療中の 2 型糖尿病患者に対するアナグリプチン 100 mg、1 日 2 回上乗せ投与の有効性が確認された。

(3) アナグリプチン単独による治療で効果不十分な患者

AM1002 試験において、アナグリプチン 100 mg、1 日 2 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対し、プラセボを比較対照としてメトホルミン 250 mg 又は 500 mg を 1 日 2 回 24 週間上乗せ投与した。

メトホルミン 250 mg、1 日 2 回上乗せ投与群とプラセボ群（アナグリプチン単独投与群）の治療期最終評価時 HbA1c 変化量の差の点推定値は-0.66%、メトホルミン 500 mg、1 日 2 回上乗せ投与群とプラセボ群（アナグリプチン単独投与群）の治療期最終評価時 HbA1c 変化量の差の点推定値は-1.02%であり、メトホルミン 250 mg 及び 500 mg いずれの 1 日 2 回上乗せ投与においても、アナグリプチン単独投与と比較して HbA1c の有意な低下が認められた。これらの結果から、アナグリプチン 100 mg、1 日 2 回投与で治療中の 2 型糖尿病患者に対するメトホルミン 250 mg 又は 500 mg、1 日 2 回上乗せ投与の有効性が確認された。

1.8. 添付文書（案）

(4) アナグリプチン 100 mg とメトホルミン 250 mg の 1 日 2 回併用投与又は本剤 LD の 1 日 2 回投与による治療で効果不十分な患者

AM1002 試験におけるメトホルミン 500 mg, 1 日 2 回上乗せ投与群とメトホルミン 250 mg, 1 日 2 回上乗せ投与群の治療期最終評価時 HbA1c 変化量の差の点推定値は -0.36%であり, メトホルミン 250 mg, 1 日 2 回の上乗せ投与と比較して, メトホルミン 500 mg, 1 日 2 回の上乗せ投与による HbA1c の有意な低下が認められた。

(5) 効果の持続性

AM1001 試験において, メトホルミン 500 mg, 1 日 2 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な患者に対し, アナグリプチン 100 mg, 1 日 2 回を 52 週間上乗せ投与した結果, 52 週までの各時点において併用開始時と比較して HbA1c の有意な低下が認められ, アナグリプチンとメトホルミン併用投与の効果の持続性が確認された。

(6) 安全性

AM1001 試験と AM1002 試験の安全性データを併合して解析した結果, アナグリプチン及びメトホルミンを併用投与した場合の有害事象発現率と各単剤を単独投与した場合の有害事象発現率に大きな差は認められなかった。

以上より, 本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。

1.8. 添付文書（案）

1.8.2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1. 用法・用量（案）

通常, 成人には1回1錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100 mg/250 mg 又は100 mg/500 mg) を1日2回朝夕に経口投与する。

1.8.2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

(1) 用法

アナグリプチン単剤の投与回数は1日2回であり, メトホルミン単剤の投与回数は1日2~3回であることから, 本剤の投与回数については1日2回とすることが適切と考えた。また, AM0003試験において, 本剤を投与した際のアナグリプチン及びメトホルミンの薬物動態は食事により大きな影響を受けないことが示されたことから, 本剤は空腹時及び食後のいずれにおいても投与可能と考えた。これらのことから, 本剤の用法として1日2回朝夕を設定した。

(2) 単剤併用による治療で状態が安定している患者における用法・用量

AM0002試験の結果及び本剤HDと本剤LDの溶出挙動比較の結果より, アナグリプチン及びメトホルミン単剤併用と本剤との生物学的同等性が示されたことから, アナグリプチン及びメトホルミンを併用して治療中の患者については, それぞれの有効成分が同用量となる本剤に切り替えても有効性及び安全性が大きく異なる可能性は低いと考えた。このことから, アナグリプチン100 mgとメトホルミン250 mg 又は500 mgの1日2回併用投与で状態が安定している患者における本剤の用法・用量として本剤LD 又はHD 1回1錠, 1日2回を設定した。

(3) メトホルミン又はアナグリプチン単独による治療で効果不十分な患者における用法・用量

AM1001試験及びAM1002試験の結果より, メトホルミン250 mg 又は500 mg, 1日2回単独投与による治療で効果不十分な2型糖尿病患者に対するアナグリプチン100 mg, 1日2回の上乗せ投与, 及びアナグリプチン100 mg, 1日2回単独投与による治療で効果不十分な2型糖尿病患者に対するメトホルミン250 mg 又は500 mg, 1日2回の上乗せ投与の有効性が示された。これらの結果から, メトホルミン250 mg 又は500 mg, 1日2回, あるいはアナグリプチン100 mg, 1日2回の単独投与で効果不十分な2型糖尿病患者における本剤の用法・用量として, アナグリプチン100 mg, 1日2回あるいはメトホルミン250 mg 又は500 mg, 1日2回をそれぞれ上乗せする本剤LD 又はHD 1回1錠, 1日2回を設定した。

(4) アナグリプチン100 mgとメトホルミン250 mgの1日2回併用による治療で効果不十分な2型糖尿病患者における用法・用量

AM1002試験の結果より, アナグリプチン100 mgとメトホルミン250 mgの1日2回併用による治療で効果不十分な2型糖尿病患者に対するメトホルミン500 mg, 1日2回への増量の有効性が示された。この結果から, アナグリプチン100 mgとメトホル

1.8. 添付文書（案）

ミン 250 mg の 1 日 2 回併用又は本剤 LD による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者における本剤の用法・用量として本剤 HD 1 回 1 錠, 1 日 2 回を設定した。

以上より, 本剤の用法・用量を設定した。

1.8. 添付文書（案）

1.8.3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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〕</p>	<p>メトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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 (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。〕 <ol style="list-style-type: none"> 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。〕〔「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 (3) 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〔輸液及び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。〕 (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン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。〕 (5) 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。〕 (6) 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〕 	<p>(1), (3), (4) についてはスイニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(2), (5), (6) についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p>
<p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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〕 (2) 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〕 (3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進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。〕〔「重要な基本的注意」、「相互作用」、「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。〕〔「重大な副作用」の項参照〕 	<p>(1), (2), (7), (8), (9) についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(3), (4), (5) についてはスイニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(6) についてはスイニー錠の添付文書に合わせて設定した。</p>

1.8. 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(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 [「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。「相互作用」の項参照]</p>	
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては，患者及びその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，速効型インスリン分泌促進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，速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進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」，「副作用」の項参照]</p> <p>(2) アナ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]</p> <p>(3) 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。</p> <p>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]</p> <p>(4) 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]</p> <p>(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。[「相互作用」の項参照]</p> <p>(6) 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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>(1)，(2)，(14) についてはスイニー錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(3)，(4)，(5)，(6)，(7) についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(8)，(9)，(10)，(11)，(12) についてはスイニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(13) については，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ことから設定した。</p>

1.8. 添付文書（案）

使用上の注意（案）		設定根拠
<p>(7) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(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。</p> <p>(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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2～3カ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。</p> <p>(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上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(14) 本剤の有効成分であるアナグリプチンと 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。</p>		
<p>3.相互作用 アナグリプチンは主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。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]</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>		相互作用についてはスィニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、メトホルミン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。	
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。

1.8. 添付文書（案）

使用上の注意（案）		設定根拠
<p>糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等</p>	<p>糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状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、速効型インスリン分泌促進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、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照] 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。</p>	<p>糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</p>
<p>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 フィブレート系薬剤 たん白同化ホルモン剤等</p>	<p>左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</p>	<p>左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。</p>
<p>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</p>	<p>左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</p>	<p>左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。</p>
<p>シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ</p>	<p>メトホルミン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、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p>	<p>これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系（OCT2）阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。</p>

1.8. 添付文書（案）

使用上の注意（案）			設定根拠
ジゴキシシン	アナグリプチンとの併用によりジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。[「薬物動態」の項参照]	機序不明	
<p>4.副作用</p> <p>国内で実施された臨床試験において、アナグリプチン及びメトホルミン併用症例 267 例中 14 例（5.2%）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 3 例（1.1%）、腹部不快感 2 例（0.7%）、便秘 2 例（0.7%）、血中乳酸増加 2 例（0.7%）等であった。[承認時]</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2) 低血糖（1%未満）：本剤の投与により低血糖があらわれることがある。DPP-4 阻害剤と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。ただし、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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]</p> <p>3) 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。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>4) 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。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>5) 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。</p> <p>6) 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。</p> <p>7) 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。</p>			<p>国内臨床試験成績に基づき設定した。</p> <p>(1) 1), 6), 7) についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(1) 2) についてはスイニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(1) 3), 4), 5) についてはスイニー錠の添付文書に合わせて設定した。</p>

1.8. 添付文書（案）

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>(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。</p>				<p>(2)については国内臨床試験成績とスイニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に基づき設定した。</p>
	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
消化器 ^{注1)}	下痢	便秘，腹部不快感，消化不良，血中アミラーゼ上昇	胃炎，腹部膨満，腹痛，悪心・嘔吐，腸炎，鼓腸，消化性潰瘍，胃食道逆流性疾患，食欲不振，胃腸障害	
過敏症 ^{注2)}			発疹，瘙痒	
肝臓		ALT (GPT) 上昇，AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇，肝機能異常	
腎臓			BUN 上昇，血中クレアチニン上昇	
代謝異常		乳酸上昇，血中尿酸上昇	血中カリウム上昇，ケトシス	
精神神経系			めまい・ふらつき，眠気，味覚異常，頭重，頭痛	
血液			貧血，白血球数増加，好酸球数増加，白血球数減少，血小板数減少	
その他			便潜血陽性，鼻咽頭炎，浮腫，CK (CPK) 上昇，尿中血陽性，蜂巣炎，腎嚢胞，倦怠感 ^{注1)} ，空腹感，動悸，脱力感，発汗，ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注3)} ，筋肉痛 ^{注1)}	
<p>注 1) 胃腸症状，倦怠感，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) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 3) 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。</p>				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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の報告されており，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。 				<p>5 についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した</p>
<p>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</p>				<p>6 についてはスイニー錠及びメトグルコ錠の添付</p>

1.8. 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>と。[アナグリプチンでは、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。メトホルミンでは、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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には授乳することを避け、やむを得ず授乳する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）でアナグリプチン及びメトホルミンの乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>文書に合わせて設定した。</p>
<p>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）</p>	<p>7 についてはスイニー錠及びメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>8 についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p>
<p>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。]</p>	<p>9 については平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号（PTP の誤飲対策について）により設定した。</p>
<p>10.その他の注意</p> <p>(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，低血糖が起りやすいとの報告がある。</p> <p>(2) 雌雄ラットにアナグリプチン 200, 600, 2000 mg/kg/日（2000 mg/kg/日群の雄は投与 71 週以降 1000 mg/kg/日に減量）を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において，2000/1000 mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し，2000 mg/kg/日群の雌（60 例中 1 例）で同様の血管肉腫が認められた。また，2000/1000 mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットにアナグリプチン 2000 又は 1000 mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量（AUC）は，臨床での最大投与量（1 回 200 mg，1 日 2 回）の 200 倍以上又は 140 倍以上であった。なお，マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では，腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。</p>	<p>(1) についてはメトグルコ錠の添付文書に合わせて設定した。</p> <p>(2) についてはスイニー錠の添付文書に合わせて設定した。</p>

1.8.4. 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

■貯法■:室温保存
 ■有効期間■:3年

選択的DPP-4阻害剤/ビグアナイド系薬剤配合剤
 -2型糖尿病治療剤-
 ●劇薬、処方箋医薬品[※]

メトアナ[®]配合錠 LD

メトアナ[®]配合錠 HD

METOANA[®]

(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

■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)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
- (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。【「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
- (3)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[輸液及び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。]
- (4)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン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。]
- (5)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。]
- (6)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]

■組成・性状■

1.組成

メトアナ配合錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		アナグリプチン/ 「日局」メトホルミン塩酸塩
メトアナ配合錠 LD	1錠中	100mg/250mg
メトアナ配合錠 HD	1錠中	100mg/500mg

添加物として、α-シクロデキストリン、結晶セルロース、クロスポリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、黄色三酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、マクロゴール 6000、カルナウバロウを含有する。

2.製剤の性状

- (1)メトアナ配合錠 LD は、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

承認番号	配合錠 LD	XXXXXXXXXXXXXX
	配合錠 HD	XXXXXXXXXXXXXX
薬価収載		XXXX年XX月
販売開始		XXXX年XX月

	表		裏		側面
外形	Sc125		LD		
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
Sc125	15.0	6.4	5.3	407	

(2)メトアナ配合錠 HD は、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

	表		裏		側面
外形	Sc150		HD		
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
Sc150	18.2	7.7	6.4	710	

■効能・効果■

2型糖尿病

ただし、アナ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・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 (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として: 100mg/250mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - ・既にアナグリプチン 100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
 - ・アナグリプチン 100mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
 - ・メトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- (3)本剤 HD (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として: 100mg/500mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - ・既にアナグリプチン 100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 500mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
 - ・アナグリプチン 100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回の治療により効果不十分な場合
 - ・メトホルミン塩酸塩 500mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- (4)本剤投与中において、本剤の投与がアナ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回1錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg)を1日2回朝夕に経口投与する。

■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)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】]
 - (2)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】]
 - (3)スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進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。【「重要な基本的注意」、「相互作用」、「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。〕**「重大な副作用」の項参照**
- (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〔「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。〕**「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、患者及びその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、速効型インスリン分泌促進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、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進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」、「副作用」の項参照〕
- (2)アナグリプチンにより急性肺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)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〕
 - 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〕
- (4)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、検査前に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〕
- (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。〔「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りに腎機能(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。
- (7)肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (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上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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2~3 カ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

- 留意の上、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。
- (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アナグリプチンと 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

アナグリプチンは主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、メトホルミン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。	
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。
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状を発生させ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、速効型インスリン分泌促進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、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
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 フィブラート系薬剤 たん白同化ホルモン剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
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 ピラジナミド イソニアジド ニコチン酸	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

フェノチアジン系薬剤等		
シメチジン ドルテグラビル パネダニブ	メトホルミン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、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。
ジゴキシン	アナグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。[「薬物動態」の項参照]	機序不明

4.副作用

国内で実施された臨床試験において、アナグリプチン及びメトホルミン併用症例267例中14例(5.2%)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 3例(1.1%)、腹部不快感 2例(0.7%)、便秘 2例(0.7%)、血中乳酸増加 2例(0.7%)等であった。[承認時]

(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**(1%未満)：本剤の投与により低血糖があらわれることがある。DPP-4 阻害剤と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。ただし、 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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]
- 3) 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。[「慎重投与」の項参照]
- 4) 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。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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。

(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。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 注1)	下痢	便秘、腹部不快感、消化不良、血中アマラーゼ上昇	胃炎、腹部膨満、腹痛、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、食欲不振、胃腸障害
過敏症 注2)			発疹、痒疹
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST	γ -GTP 上昇、肝機能異常

		(GOT)上昇	
腎臓			BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、腎囊胞
代謝異常		乳酸上昇、血中尿酸上昇	血中カリウム上昇、ケトシス
精神神経系			めまい・ふらつき、眠気、味覚異常、頭重、頭痛
血液			貧血、白血球数増加、好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少
その他			便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK(CPK)上昇、尿中血陽性、蜂巣炎、倦怠感 ^{注1)} 、空腹感、動悸、脱力感、発汗、ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注1)}

注 1) 胃腸症状、倦怠感、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) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注 3) 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。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よく報告されており、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。[アナグリプチンでは、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。メトホルミンでは、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¹⁾。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には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)でアナグリプチン及びメトホルミンの乳汁中への移行が報告されている。]

7.小児等への投与

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

8.過量投与

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

処置：アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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

(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) 雌雄ラットにアナグリプチン 200、600、2000mg/kg/日(2000mg/kg/日群の雄は投与71週以降1000mg/kg/日に減量)を104週間反復経口投与したがん原性試験において、2000/1000mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000mg/kg/日群の雌(60例中1例)で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットにアナグリプチン 2000 又は 1000mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量(AUC)は、臨床での最大投与量(1回200mg、1日2回)の200

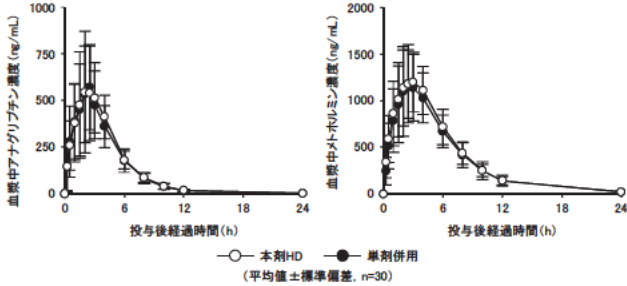
倍以上又は 140 倍以上であった。なお、マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。

■薬物動態■

1.血漿中濃度

(1)単回投与(生物学的同等性)²⁾

健康成人男子(30例)に本剤HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)とアナグリプチン100mg単剤及びメトホルミン塩酸塩500mg単剤併用をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したときのアナグリプチンと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。



	アナグリプチン		メトホルミン	
	本剤HD	単剤併用	本剤HD	単剤併用
C _{max} (ng/mL)	778±261	709±215	1360±350	1270±427
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	2840±397	2720±473	8930±1940	8450±2130
T _{max} (h)	2.4±0.76	2.5±1.1	2.7±0.85	2.9±1.0
t _{1/2} (h)	2.83±0.789	2.76±0.907	3.96±0.576	3.83±0.518

平均値±標準偏差、n=30

(2)食事の影響³⁾

健康成人男子(12例)に本剤HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)を食後に単回経口投与したとき、C_{max}及びAUC_{0-24h}は空腹時投与と比較して、アナグリプチンでそれぞれ13.9%減少及び10.5%減少し、メトホルミンでそれぞれ5.6%減少及び2.3%増加した。

2.吸収(外国人における成績)⁴⁾

健康成人男子(6例)に¹⁴Cアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の尿中排泄率からアナグリプチンの吸収率は少なくとも73.2%と見積もられた。

3.分布(in vitroにおける成績)⁵⁾

¹⁴Cアナグリプチンを10~100000ng/mLの濃度でヒト血清に添加したとき、たん白結合率は37.1~48.2%であった。

4.代謝

(1)(外国人における成績)⁴⁾健康成人男子(6例)に¹⁴Cアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中及び尿中にはアナグリプチン及びシアノ基が加水分解された不活性化代謝物(SKL-12320)が存在した。糞中にはアナグリプチン及びSKL-12320の他に5種の微量代謝物(投与量の1%未満)が検出された。尿糞の総計における存在率は、アナグリプチンが投与量の50.7%、SKL-12320が29.2%であった。

(2)(in vitroにおける成績)⁶⁾アナグリプチンはヒト肝S9による代謝をほとんど受けなかった。アナグリプチンは100µg/mLにおいてCYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4に対するわずかな誘導を示したが、10µg/mLではいずれに対しても誘導を示さなかった。また、アナグリプチンはCYP1A、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する阻害を示さなかった。アナグリプチンのSKL-12320への代謝においては、DPP-4、コリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼが関与することが示唆された。

(3)(外国人における成績)⁷⁾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たとの報告がある。

5.排泄

(1)健康成人男子(6例)にアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までのアナグリプチンの尿中排泄率は49.9%であり、投与24時間後までの腎クリアランスは315mL/h/kgであった⁸⁾。

(2)健康成人男子(6例)にアナグリプチン200mgを1日2回、7日間反復経口投与したとき、投与216時間後までのアナグリプチンの累積尿中排泄率は54.2%であった⁹⁾。

(3)(外国人における成績)⁴⁾健康成人男子(6例)に¹⁴Cアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の73.2%が尿中に、25.0%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄されたアナグリプチンの割合はそれぞれ投与量の46.6%及び4.1%であった。

(4)(in vitroにおける成績)¹⁰⁾アナグリプチンはヒトP糖たん白及び有機アニオントランスポーター(hOAT1、hOAT3)等の基質であることが示された。また、有機アニオントランスポーター(hOAT3)及び有機カチオントランスポーター(hOCT2)に対する弱い阻害作用が認められた(IC₅₀値:25.2及び33.8µg/mL)。

(5)(外国人における成績)⁷⁾健康成人3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であったとの報告がある。

(6)(in vitroにおける成績)¹¹⁾ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の

結果から、メトホルミンは主にhOCT2を介して尿中に排泄されることが示唆されている。

6.腎機能障害患者(外国人における成績)¹²⁾

軽度、中等度、重度腎機能障害患者、血液透析治療中の末期腎不全患者及び健康成人(各6例)にアナグリプチン400mg^{注4)}を単回経口投与したときの、アナグリプチンのC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}の比(腎機能障害患者/健康成人)を以下に示す。腎機能の低下に伴うAUC_{0-∞}の増加が認められた。

	軽度	中等度	重度	末期
C _{max}	1.40 (0.96~2.03)	1.15 (0.79~1.68)	1.25 (0.85~1.82)	1.41 (0.97~2.06)
AUC _{0-∞}	1.65 (1.22~2.25)	1.76 (1.28~2.43)	2.70 (1.99~3.66)	3.22 (2.37~4.38)
t _{1/2}	0.75 (0.50~1.11)	0.71 (0.47~1.08)	0.76 (0.51~1.13)	0.89 (0.60~1.33)

幾何平均値の比(90%信頼区間)

軽度:60≤Ccr<90mL/min/1.73m²、中等度:30≤Ccr<60mL/min/1.73m²、
重度:15≤Ccr<30mL/min/1.73m²

7.肝機能障害患者(外国人における成績)¹³⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh Class B)及び健康成人(各8例)にアナグリプチン400mg^{注4)}を単回経口投与したとき、アナグリプチンのC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}の比(肝機能障害患者/健康成人)はそれぞれ1.07(90%信頼区間:0.78~1.48)、1.17(0.93~1.47)及び0.71(0.48~1.04)であった。

8.高齢者¹⁴⁾

2型糖尿病の高齢者(65歳以上、13例)及び非高齢者(65歳未満、56例)にアナグリプチン100mgを1日2回、12週間投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-2h}の比(高齢者/非高齢者)はそれぞれ0.97及び1.05であった。

9.薬物間相互作用

(1)アナグリプチンとその他の薬剤

併用薬 投与量	アナグリプチン 投与量	幾何平均値の比 併用投与時/単独投与時 [90%信頼区間]			
		アナグリプチン		併用薬	
		C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}
ミグリトール ¹⁵⁾ 50mg 1日3回、3日間	100mg 1日2回、3日間	0.42 [0.38~ 0.46]	0.77 [0.72~ 0.82]	1.14 [1.05~ 1.24]	1.27 [1.16~ 1.39]
グリベンクラミド ^{16)注5)} 5mg 単回投与	400mg ^{注4)} 1日1回、6日間	1.01 [0.91~ 1.13]	0.95 [0.93~ 0.98]	1.44 [1.26~ 1.64]	1.07 ^{注6)} [0.98~ 1.16]
プロベネシド ¹⁷⁾ 1000mg 1日2回、4日間	100mg 単回投与	1.54 [1.23~ 1.93]	1.81 [1.65~ 1.98]	-	-
ジゴキシ ^{18)注5)} 0.25mg	400mg ^{注4)} 1日1回、5日間	-	-	1.49 [1.39~ 1.60]	1.18 [1.13~ 1.23]

メトホルミン塩酸塩¹⁹⁾、ピオグリタゾン^{20)注5)}との薬物間相互作用を検討した結果、アナグリプチン及び併用薬の薬物動態に影響は認められなかった。シクロスポリン^{21)注5)}との薬物間相互作用を検討した結果、アナグリプチンの薬物動態に影響は認められなかった。

(2)メトホルミン塩酸塩とその他の薬剤^{注5)}

以下の報告がある。

シメチジンとの併用により、メトホルミンのAUCが約50%増加した²²⁾。ドルテグラビル50mg/日及び100mg/日との併用により、メトホルミンのC_{max}がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した²³⁾。パシドナブとの併用により、メトホルミンのC_{max}が50%上昇し、AUC_{0-∞}が74%増加し、腎クリアランスが52%減少した²⁴⁾。

注4)アナグリプチンの承認された用法・用量は、通常、1回100mgを1日2回、最大投与量は1回200mgを1日2回である。

注5)外国人における成績。

注6)グリベンクラミドのAUCについてはAUC_{0-∞}を用いた。

■臨床成績■

1.二重盲検比較試験

(1)メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者²⁵⁾

食事療法又は食事療法・運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩250mg又は500mg、1日2回投与による単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、アナグリプチン100mg又はプラセボを1日2回(朝夕食直前)、24週間併用投与した。最終評価時における結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(%) [主要評価項目]		
	投与前値	投与前からの変化量	群間差
M250 (n=44)	7.56±0.82	0.20±0.74	-0.63*** [-0.93~-0.33]
A+M250 (n=41)	7.74±0.71	-0.43±0.63	
M500 (n=41)	7.73±0.81	0.30±0.54	-0.83*** [-1.07~-0.59]
A+M500 (n=82)	7.79±0.81	-0.53±0.67	

A:アナグリプチン100mg(1日2回)、M250:メトホルミン塩酸塩250mg(1日2

回)、M500:メトホルミン塩酸塩 500mg(1日2回)
投与前値及び投与前からの変化量:平均値±標準偏差(症例数)、群間差:点
推定[95%信頼区間]、***: $p < 0.001$ (2標本t検定)

(2)アナグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者²⁶⁾

食事療法又は食事療法・運動療法に加えてアナグリプチン 100mg、1日2
回投与による単剤治療で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 250mg 又は 500mg(最初の4週間は250mg)
あるいはプラセボを1日2回(朝夕食直前)、24週間併用投与した。最終評
価時における結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(%) [主要評価項目]			
	投与前値	投与前からの 変化量	群間差 (A群との差)	群間差 (M250+A群 との差)
A (n=55)	7.82±0.78	0.14±0.81	-	-
M250+A (n=53)	7.93±0.69	-0.52±0.64	-0.66*** [-0.97~-0.34]	-
M500+A (n=50)	8.02±0.98	-0.88±0.75	-1.02*** [-1.34~-0.70]	-0.36* [-0.69~-0.04]

A:アナグリプチン 100mg(1日2回)、M250:メトホルミン塩酸塩 250mg(1日2
回)、M500:メトホルミン塩酸塩 500mg(1日2回)
投与前値及び投与前からの変化量:平均値±標準偏差(症例数)、群間差:点
推定[95%信頼区間]、*: $p < 0.05$ 、***: $p < 0.001$ (対比検定、A群との差は閉手
順)

2.長期投与試験²⁵⁾

1.(1)の二重盲検比較試験に引き続き、メトホルミン塩酸塩 500mg、1日2回投
与の患者を対象に、アナグリプチン 100mgを1日2回(朝夕食直前)、28週間
併用投与した。アナグリプチン継続投与例での治療期52週(最終評価時)
におけるHbA1c変化量は-0.47±0.81%(平均値±標準偏差、n=82)であった。

■薬効薬理■

アナグリプチン

1.作用機序

アナグリプチンはジベプチルペプチダーゼ-4(DPP-4)の競合的かつ可逆的
な選択的阻害剤である。インクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)
及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド(GIP)はグルコース依
存的なインスリン分泌促進作用等を有するが²⁷⁾、DPP-4により分解されて活
性を失う²⁸⁾。アナグリプチンはDPP-4の阻害によって内因性インクレチンの分
解を抑制し、その作用を高めることで血糖コントロールを改善する。

2.薬理作用

(1)DPP-4阻害作用²⁹⁾

ヒトDPP-4(組換え体、血漿及びCaco-2細胞由来)の活性を選択的に阻害
する(IC₅₀値:3.3、5.4及び3.5nmol/L)(*in vitro*)。

(2)インクレチンに対する作用¹⁵⁾

2型糖尿病患者において、アナグリプチン 100mgを1日2回、3日間反復
経口投与したところ、血漿中のDPP-4活性を阻害し、食後の活性型GLP-1
及びGIP濃度を増加させた。

(3)耐糖能及び糖代謝改善作用

- 2型糖尿病患者において、アナグリプチン 100mgを1日2回、12週間反復
経口投与したところ、空腹時血糖値及び食後血糖値を低下させた¹⁴⁾。
- 肥満・インスリン抵抗性動物(Zucker fatty ラット)³⁰⁾及び非肥満・糖尿病動
物(GK ラット)³¹⁾において、アナグリプチンは単回経口投与により糖負荷後
の血漿インスリン濃度を増加させ、血糖値上昇を抑制した。

メトホルミン塩酸塩

作用機序

メトホルミン塩酸塩は、肝臓での糖新生抑制、末梢組織での糖取り込み促進、
消化管からの糖吸収抑制等の作用により、膵β細胞のインスリン分泌を介す
ことなく血糖降下作用を示す³²⁾。

■有効成分に関する理化学的知見■

アナグリプチン

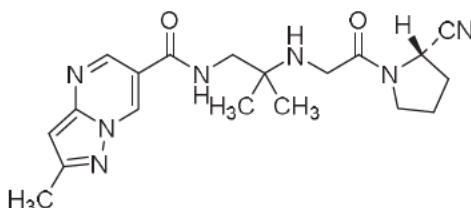
一般名:Anagliptin アナグリプチン

化学名:*N*-[2-[(2*S*)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethylamino]-2-
methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

分子式:C₁₉H₂₅N₇O₂

分子量:383.45

構造式:



性状:本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に
極めて溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノ
ール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールに溶けにくく、ヘキサンに
極めて溶けにくい。

融点:117~119℃

分配係数:0.46(1-オクタノール/水)

メトホルミン塩酸塩

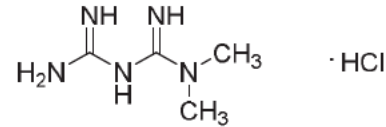
一般名:Metformin Hydrochloride メトホルミン塩酸塩

化学名:1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式:C₄H₁₁N₅·HCl

分子量:165.62

構造式:



性状:本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやす
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。

融点:約221℃(分解)

■取扱い上の注意■

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

■包装■

メトアナ配合錠LD:100錠(PTP10錠×10)、140錠(PTP14錠×10)、
500錠(PTP10錠×50、バラ)

メトアナ配合錠HD:100錠(PTP10錠×10)、140錠(PTP14錠×10)、
500錠(PTP10錠×50、バラ)

■主要文献■

- Tuchmann-Duplessis H, et al: Compt Rend 253: 321, 1961
- (株)三和化学研究所 社内資料(生物学的同毒性試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(食事の影響試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人におけるマス
バランス)
- (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験-アナグリプチンの薬物動
態試験:分布)
- (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験-アナグリプチンの薬物動
態試験:代謝)
- Pentikäinen P, et al: Eur J Clin Pharmacol 16(3): 195, 1979
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物
動態:単回投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物
動態:反復投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験-アナグリプチンの薬物動
態試験:排泄)
- Kimura N, et al: Drug Metab Pharmacokinet 20(5): 379, 2005
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの腎機能障害患者にお
ける薬物動態)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの肝機能障害患者にお
ける薬物動態)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチン第II相試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとミグリトールの薬物相互
作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとグリベンクラミドの薬物
相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物
動態に及ぼす食事の影響及びプロベネドの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとジゴキシンの薬物相互
作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとメトホルミンの薬物相互
作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとピオグリタソンの薬物相
互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンとシクロスポリンの薬物相
互作用)
- Somogyi A, et al: Br J Clin Pharmacol 23(5): 545, 1987
- Song IH, et al: J Acquir Immune Defic Syndr 72(4): 400, 2016
- Johansson S, et al: Clin Pharmacokinet 53(9): 837, 2014
- (株)三和化学研究所 社内資料(メトホルミンに対するアナグリプチン追加
併用長期投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンに対するメトホルミン追加
併用試験)
- Drucker DJ, et al: Lancet 368(9548): 1696, 2006
- Vilsbøll T, et al: J Clin Endocrinol Metab 88(1): 220, 2003
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンのDPP-4に対する阻害
作用の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンのZucker fatty ラットにお
ける耐糖能改善作用の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチンのGK ラットにおける耐糖
能改善作用の検討)
- Lee AJ: Pharmacotherapy 16(3): 327, 1996

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市中区東区東堀町3番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

製造販売元
株式会社三和化学研究所
名古屋市東区東外堀町 35 番地 〒461-8631

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.9. 一般的名称に係る文書

株式会社三和化学研究所

1.9. 一般的名称に係る文書

目 次

1.9. 一般的名称に係る文書	3
-----------------------	---

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9. 一般的名称に係る文書

本剤の有効成分はアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩であり、これらの一般的名称は以下のとおりである。

(1) アナグリプチン

1) JAN

平成 23 年 5 月 23 日 薬食審査発 0523 第 5 号により、以下のとおり通知された。

日本名：アナグリプチン

英 名：Anagliptin

2) INN

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011, Recommended INN: List 65 により、以下のとおり通知された。

r-INN : anagliptin

(2) メトホルミン塩酸塩

1) JAN

平成 18 年 3 月 31 日 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

WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998, Recommended INN: List 40 により、以下のとおり通知された。

r-INN : metformin

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社三和化学研究所

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目 次

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ…………… 3

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ…………… 3

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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 医薬審第 268 号「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、毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	2 型糖尿病 ただし、アナ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				
用法・用量	通常, 成人には 1 回 1 錠 (アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	メトアナ配合錠 LD : 1 錠中アナグリプチン 100 mg 及び「日局」メトホルミン塩酸塩 250 mg 含有 メトアナ配合錠 HD : 1 錠中アナグリプチン 100 mg 及び「日局」メトホルミン塩酸塩 500 mg 含有				
毒性	アナグリプチン (スイニー錠申請時 CTD 1.10 より引用)				
	・単回投与毒性試験				
	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)		
	ラット	経口	>2000		
		静脈内	500~1000		
イヌ	経口	>1000			
サル	経口	>1000			
・反復投与毒性試験					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg /日)	無毒性量 (mg/kg /日)	主な所見
ラット	4 週	経口	200, 600, 2000	200	≥600 mg/kg/日 : 摂水量↑, 尿たん白陽性例数↑, 血中総コレステロール・リン脂質↑, 肝重量↑, 甲状腺濾胞上皮肥大 2000 mg/kg/日 : 体重増加抑制, 摂餌量↓ (一過性), 縮腫, 尿量・尿中 Na・Cl 排泄量↑, 尿浸透圧↓, 血中尿素窒素・トリグリセライド・Ca↑, Na・K・Cl↓, 大脳脈絡叢上皮空胞化, 甲状腺・腎重量↑, 小葉中心帯肝細胞肥大, 精巣精細管上皮変性, 精巣上体の管腔内細胞残屑
イヌ	4 週	経口	30, 100, 300	100	300 mg/kg/日 : 縮腫, 嘔吐, 粘液便・軟便, 便潜血反応陽性, 心拍数・QRS 時間・QTc 間隔↑, 血液中好酸球比率↑, 消化管粘膜固有層に好酸球増加, 腎髄質単核球浸潤

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

サル	4週	経口	60, 200, 600	♂: 60 ♀: <60	<p>≥60 mg/kg/日: 胃粘膜病変 (びらん, 限局性出血, リンパ球/好中球浸潤, 粘膜上皮再生)</p> <p>≥200 mg/kg/日: QRS 時間↑, 腎尿細管上皮脂肪化, 肝重量↑, びまん性肝細胞脂肪化</p> <p>600 mg/kg/日: 死亡 (雌1例), 嘔吐, 体重・摂餌量↓, 摂水量↑, 尿ケトン体陽性, 尿 pH・尿中 Cl 排泄量↓, 血中尿素窒素・クレアチニン・AST・LDH・総コレステロール・トリグリセライド・リン脂質・総ビリルビン・Ca↑, Na・K・Cl↓, 血糖・P↑又は↓, 腎重量↑, 腎尿細管病変 (尿細管上皮の微細空胞化・壊死・好酸性硝子滴・PAS 陽性顆粒, 尿細管内の好塩基性物質・鉍質沈着, 好塩基性尿細管出現, 肉芽腫, 以上死亡例), 心筋変性・心外膜下单核球浸潤 (以上死亡例), 食道の好中球浸潤・結腸の好中球・単核球浸潤</p>
ラット	13週	経口	100, 400, 2000	100	<p>≥400 mg/kg/日: 尿量↑, 尿中 Na・K・Cl 排泄量↑又は↓, 赤血球数・ヘモグロビン量↓, 脾臓髓外造血亢進</p> <p>2000 mg/kg/日: 体重増加抑制, 摂餌量↓ (一過性), 摂水量↑, 縮瞳, 尿たん白陽性例数・尿 pH↑, 尿浸透圧↓, ヘマトクリット値↓, 網赤血球率↑, 小型球状赤血球出現, 骨髄赤芽球比率↑, 血中尿素窒素・Ca・P↑, Na・K・Cl↓, 血中 T4↓傾向・TSH↑傾向, 大脳・小脳脈絡叢上皮空胞化, 肝重量↑, 小葉中心帯肝細胞肥大・空胞化, 脾臓・肝臓ヘモジデリン沈着, 甲状腺重量↑, 甲状腺濾胞上皮肥大, 腎重量↑, 雄性生殖器の病理変化 (精巣・精嚢重量↓, 精巣精細管萎縮・空胞化, 精巣上体の精子減少・管腔内細胞残屑, 乳腺腺房細胞萎縮, 下垂体去勢細胞増加), 雌性生殖器の病理変化 (卵巣重量↑, 卵巣黄体大型化, 子宮重量↓, 子宮内膜間質萎縮, 膣粘膜上皮粘液変性)</p>
サル	13週	経口	10, 50, 300	50	300 mg/kg/日: 軟便, 体重・摂餌量↓, QTc 間隔↑
ラット	26週	経口	100, 300, 1000	300	1000 mg/kg/日: 体重・摂餌量・摂水量↑, 性周期異常 (発情期発現回数↓, 発情休止期延長例数↑), 尿たん白陽性例数↑, 尿量・尿中 Na・K 排泄量↑, 尿浸透圧↓, 赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値↓, 白血球数 (好中球数・単球数) ↑, 骨髄桿状核好中球比率↑, 血中尿素窒素↑, Na・Cl↓, Ca↑, 大脳・小脳脈絡叢上皮空胞化, 肝重量↑, 副腎球状帯細胞肥大, 膣粘膜上皮粘液変性
サル	52週	経口	10, 50, 300	50	300 mg/kg/日: 体重↓, PR 間隔↑

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

メトホルミン（メトグルコ錠インタビューフォーム第10版より引用） ・単回投与毒性試験（経口投与）				
動物種	性別	概略の致死量		
マウス	♂	1920 mg/kg		
	♀			
ラット	♂	1730 mg/kg		
	♀	1000 mg/kg		
ウサギ （ニュージーランドホワイト種）	♂	100 mg/kg		
	♀			
イヌ（ビーグル）	♂	889 mg/kg		
	♀	281 mg/kg		
イヌ（雑種）	♂	500 mg/kg		
	♀			
サル（アカゲザル）	♀	693.75 mg/kg		
・反復投与毒性試験				
動物種	投与期間 投与方法	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量	主な毒性所見
マウス (雌雄, 各 9 例/ 群)	90 日間 混餌投与	500, 1000, 2000→1500 (投与 3 週 ～)	—	2000→1500 mg/kg/日： (雄) 体重増加量の低値及び体重減少、摂餌量減少 (雌) 血中グルコース高値、卵巣嚢胞
マウス (雄雌, 各群 42 例/ 群)	52 週 混餌投与	150, 450, 1500	450 mg/kg/日	150 mg/kg：死亡（雄 1 例） 450 mg/kg：死亡（雌 2 例） 1500 mg/kg：死亡（雄 1 例、雌 2 例）、 体重増加抑制、尿細管の嚢胞状拡張、 尿細管上皮の空胞化（雄）
ラット (雄雌 各群 10 例/ 群)	90 日間 混餌投与	300, 600, 900	—	300 mg/kg/日以上：体重増加抑制、摂餌量の低値（雄）、血中グルコース高値 600 mg/kg/日以上：腎相対重量の増加（雄）、肝相対重量増加傾向（雄）、水腎症 900 mg/kg/日：腎相対重量の増加（雌）
ラット (雄雌 各群 20 例/ 群)	52 週間 混餌投与	150, 300, 600, 900	150 mg/kg/日 未満	150 mg/kg/日以上：アルブミン・総蛋白の低値 600 mg/kg/日以上：体重増加抑制、消瘦の発生頻度の増加、 900 mg/kg/日：A/G 比の低値（雌）
ラット (雌 10 例/群)	99 週間 混餌投与	150, 900	150 mg/kg/日 未満	150 mg/kg/日以上：卵巣嚢胞の発生頻度の増加 900 mg/kg/日：体重増加抑制、消瘦、子宮嚢胞、副腎皮質斑点の発生頻度の増加
ラット (雄雌 各 15 例/ 群)	6 か月 混餌投与	120, 300, 600, 900	雄： 300 mg/kg/日 雌： 120 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上：体重増加抑制（雌） 600 mg/kg/日以上：円背位、体重増加抑制（雄）、血中グルコース高値（雄） 900 mg/kg/日：尿細管上皮の空胞化の程度の増加（雌）

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ラット (雄雌 各 30 例/ 群)	78 週間 混餌投与	120, 300, 600, 900	120 mg/kg/ 日 未満	120 mg/kg/日以上: 円背位, 血中グルコース高値, 子宮壁の肥厚又は硬化・子宮内結節及び子宮膨満(雌), 肝臓の相対重量の高値(雄) 300 mg/kg/日以上: 体重増加抑制, 子宮内膜ポリープ(雌) 600 mg/kg/日以上: 肝臓の相対重量の高値(雌), 甲状腺・心臓・脾臓, 腎臓, 膵臓, 精巣, 精嚢及び子宮の相対重量の高値, 子宮内膜腺の扁平上皮化生の発生頻度増加(雌)
イヌ (雄雌 各 3 例/ 群)	6 か月間 経口投与	50, 100*, 150** *50→150(2 ~4 週) → 100(5 週~) **50 → 150 (2 週~)	50 mg/kg/ 日未満	50 mg/kg/日以上: 流涎 100 mg/kg/日以上: 死亡又は切迫殺 (150 mg/kg/日の全例, 100 mg/kg/日の雌 2 例), 嘔吐, 眼脂, 軟便, 下痢 <生存例(50, 100 mg/kg/日)> 50, 100 mg/kg/日: 脳の血管壁肥厚, 腎臓の糸球体メサンギウム細胞肥厚, 肝臓の類洞への多核白血球浸潤 100 mg/kg/日: 脳の神経細胞壊死及び血管細胞核の反応(核濃縮又は肥大) <死亡又は切迫殺例(100, 150 mg/kg/日)> 100, 150 mg/kg/日: 歩行失調, 四肢のものがき行動, 種々の反射の抑制, 痙攣等 生存例での所見に加え, 脳の軟化巣及び水腫, 大脳回平坦化, 心筋萎縮, 胃の糜爛及び潰瘍, 消化管における白血球浸潤及びうっ血, 髄膜脈管系のうっ血, 腎髄質の赤色化 150 mg/kg/日: 体重減少
イヌ (雄雌 各 4 例/ 群)	78 週間 経口投与	50, 100* *50→100(3 週~)	50 mg/kg/ 日未満	50 mg/kg/日: 重度の流涎を伴った間代性痙攣(雄 1 例) 50 mg/kg/日以上: 流涎, 嘔吐, 下痢, 軟便, 卵巣及び子宮の相対重量の減少(雌) 100 mg/kg/日: 死亡又は切迫殺(雄 1 例, 雌 3 例) <死亡又は切迫殺例> 重度の流涎, 粘液性下痢, 嘔吐, 歩行失調, 振戦, 間代性痙攣, 体重の減少等 脳での血管病変及び変性性病変・腎臓で糸球体メサンギウム細胞の肥厚・骨格筋における血管壁肥厚や変性(雌 1 例)
アカゲザル (雄雌 各 4 例/ 群)	2 年間 経口投与	60, 180, 360* *480 → 360 (2 週~)	60 mg/kg/ 日	180 mg/kg/日以上: 流涎, 下痢又は軟便等の異常便, 嘔吐, 食欲減退, 行動の抑制等 360 mg/kg/日: 死亡又は切迫殺(雌雄各 3 例), 脱毛及び円背位, 体重の減少(生存例の雄 1 例), <生存例> 胆管増生(雌), 肝細胞空胞化(雄), 腸間膜リンパ節のリンパ系-網内系組織の減少(雄)

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 14/267（5.2%）			
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
	下痢	3	血中乳酸増加	2
	腹部不快感 便秘	2 2		
	国内臨床試験においてアナグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用投与した症例 事象名：MedDRA/J バージョン 20.0			
会社	株式会社三和化学研究所 製剤：製造			

メトアナ配合錠 LD

メトアナ配合錠 HD

第 1 部 (モジュール 1)

1.12. 添付資料一覧

株式会社三和化学研究所

1.12. 添付資料一覧

第3部

3.2. データ又は報告書

3.2.S. 原薬

該当資料なし。

3.2.P. 製剤（メトアナ配合錠，錠剤）

3.2.P.1. 製剤及び処方（メトアナ配合錠，錠剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.1	—	製剤及び処方（メトアナ配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.2. 製剤開発の経緯（メトアナ配合錠，錠剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2	—	製剤開発の経緯（メトアナ配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3. 製造（メトアナ配合錠，錠剤）

3.2.P.3.1. 製造者（メトアナ配合錠，錠剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.1	—	製造者（メトアナ配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.3.2. 製造処方 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.2	—	製造処方 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3.3. 製造工程及びプロセス・コントロール (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3.4. 重要工程及び重要中間体の管理 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.4	—	重要工程及び重要中間体の管理 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3.5. プロセス・バリデーション/プロセス評価 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.4. 添加剤の管理 (メトアナ配合錠, 錠剤)

3.2.P.4.1. 規格及び試験方法 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.1	—	規格及び試験方法 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.2. 試験方法 (分析方法) (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.2	—	試験方法 (分析方法) (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.3. 試験方法 (分析方法) のバリデーション (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.3	—	試験方法 (分析方法) のバリデーション (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.4. 規格及び試験方法の妥当性 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.4	—	規格及び試験方法の妥当性 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.4.5. ヒト又は動物起源の添加剤（メトアナ配合錠，錠剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.5	—	ヒト又は動物起源の添加剤（メトア ナ配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.6. 新規添加剤（メトアナ配合錠，錠剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.6	—	新規添加剤（メトアナ配合錠，錠 剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.5. 製剤の管理（メトアナ配合錠，錠剤）

3.2.P.5.1. 規格及び試験方法（メトアナ配合錠，錠剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法（メトアナ配合 錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.1-1	■00705	SK-1501 (HD) の規格及び試験方法 の設定	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.5.1-2	■00706	SK-1501 (LD) の規格及び試験方法の 設定	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.5.2. 試験方法（分析手法）（メトアア配合錠，錠剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.2	—	試験方法（分析手法）（メトアア配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.2-1	00705	SK-1501 (HD) の規格及び試験方法の設定	株式会社 三和化学研究所	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2-2	00706	SK-1501 (LD) の規格及び試験方法の設定	株式会社 三和化学研究所	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無

3.2.P.5.3. 試験方法（分析手法）のバリデーション（メトアア配合錠，錠剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.3	—	試験方法（分析手法）のバリデーション（メトアア配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.3-1	00705	SK-1501 (HD) の規格及び試験方法の設定	株式会社 三和化学研究所	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無

3.2.P.5.4. ロット分析（メトアア配合錠，錠剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.4	—	ロット分析（メトアア配合錠，錠剤）	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.4-1	00705	SK-1501 (HD) の規格及び試験方法の設定	株式会社 三和化学研究所	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4-2	031101	試験成績書 SK-1501 -配合剤投与 時と単剤併用投与時の比較試験 - 食事の影響試験- 用治験薬 SK- 1501 (HD) パルク製品の品質試験	株式会社 三和化学研究所	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4-3	00706	SK-1501 (LD) の規格及び試験方法の設定	株式会社 三和化学研究所	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.5.5. 不純物の特性 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.5	—	不純物の特性 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.5.6. 規格及び試験方法の妥当性 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.6	—	規格及び試験方法の妥当性 (メトア ナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.6. 標準品又は標準物質 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.6	—	標準品又は標準物質 (メトアナ配合 錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.7. 容器及び施栓系 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.7	—	容器及び施栓系 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.8. 安定性 (メトアナ配合錠, 錠剤)

3.2.P.8.1. 安定性のまとめ及び結論 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論 (メトアナ 配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	-	-	-	-	-	-

3.2.P.8.2. 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び 実施 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	-	-	-	-	-	-

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.8.3. 安定性データ (メトアナ配合錠, 錠剤)

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.8.3	—	安定性データ (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.8.3-1	00712	SK-1501 (LD) の加速試験 [PTP+アルミピロー (100錠包装)]	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-2	00713	SK-1501 (HD) の加速試験 [PTP+アルミピロー (100錠包装)]	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-3	00714	SK-1501 (LD) の加速試験 (バラ包装)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-4	00715	SK-1501 (HD) の加速試験 (バラ包装)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-5	00718	SK-1501 (LD) の長期保存試験 [PTP+アルミピロー (100錠包装)]	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 継続中	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-6	00719	SK-1501 (HD) の長期保存試験 [PTP+アルミピロー (100錠包装)]	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 継続中	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-7	00720	SK-1501 (LD) の長期保存試験 (バラ包装)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 継続中	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-8	00721	SK-1501 (HD) の長期保存試験 (バラ包装)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 継続中	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-9	00959	SK-1501 (LD) の光安定性試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3-10	00960	SK-1501 (HD) の光安定性試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

- 3.2.A. その他
該当資料なし。
- 3.2.R. 各極の要求資料
該当資料なし。
- 3.3. 参考文献
該当資料なし。

1.12. 添付資料一覧

第4部

4.2. 試験報告書
該当資料なし。

4.3. 参考文献

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.3-1	—	Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control?	Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA.	—	—	海外	Eur J Endocrinol. 2008;158(6):773-84.	—	—
4.3-2	—	Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus.	Lee AJ.	—	—	海外	Pharmacotherapy. 1996;16(3):327-51.	—	—
4.3-3	—	Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴ C]janaglipatin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans.	Furuta S, Smart C, Hackett A, Benning R, Warrington S.	—	—	海外	Xenobiotica. 2013;43(5):432-42.	—	—
4.3-4	—	Clinical pharmacokinetics of metformin.	Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al.	—	—	海外	Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):81-98.	—	—
4.3-5	—	Drug-induced gastrointestinal disorders.	Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson	—	—	海外	Frontline Gastroenterol. 2014;5(1):49-57.	—	—
4.3-6	—	Metformin suppresses Interleukin(IL)-1β-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells.	Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Palomba S, Russo	—	—	海外	J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3213-8.	—	—
4.3-7	—	Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome.	T, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F.	—	—	海外	Hum Reprod. 2006;21:457-65.	—	—

1.12. 添付資料一覧

第5部

5.2. 全臨床試験一覧表

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.2		全臨床試験一覧表	株式会社 三和化学研究所	-	-	-	-	-	-

5.3. 試験報告書及び関連情報

5.3.1. 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1. バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.1-1	AM0003	SK-1501 食事の影響試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	日本, 単施設	国内	社内資料	評価	無

5.3.1.2. 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.2-1	AM0002	SK-1501 配合剤投与時と単剤併用投与時の生物学的同等性試験 (HD)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	日本, 単施設	国内	社内資料	評価	無

5.3.1.3. In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.3-1	██00879	SK-1501 (LD) の生物学的同等性試験 (溶出試験)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.3-2	██00524	SK-1501 (HD) の生物学的同等性試験 (溶出試験)	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	無

1.12. 添付資料一覧

5.3.3.1.4. 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4-1	00217	ヒト血漿中Anagliptin及びMetformin濃度分析法のバリデーション	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	—	無
5.3.1.4-2	00218	ヒト血漿中Anagliptin及びMetforminの長期保存安定性試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	—	無

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
該当資料なし。

5.3.3. 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1. 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし。

5.3.3.2. 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし。

5.3.3.3. 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし。

5.3.3.4. 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.3.4-1	DPI005	SK-0403 メトホルミンとの薬物相互作用試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	日本, 単施設	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.5. ポピュレーションPK試験報告書
該当資料なし。

1.12. 添付資料一覧

5.3.4. 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

該当資料なし。

5.3.5. 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.5.1-1	AM1001	SK-1501第III相試験 メトホルミン塩酸塩に対するアナグリブチン上乗せ長期試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	日本, 計14施設	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.1-2	AM1002	SK-1501第III相試験 アナグリブチンに対するメトホルミン塩酸塩上乗せ試験	株式会社 三和化学研究所	20██年██月██日～ 20██年██月██日	日本, 計18施設	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.1-3	SK-0403-02	SK-0403第III相試験 スルホニルウレア剤またはビグアナイド剤との併用療法における長期投与試験	興和株式会社	20██年██月██日～ 20██年██月██日	日本, 計28施設	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.1-4	SK-0403-2.01US	A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Phase 2 Dose Finding Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy	興和株式会社	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国, インド, 計57施設	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1-5	CWP-DIANA-302	A multicenter, randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, therapeutic confirmatory trial (Phase 3) to evaluate the efficacy and safety of CWP-0403 compared with Sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 DM insufficiently controlled with Metformin alone	JW Pharmaceutical Corporation	20██年██月██日～ 20██年██月██日	韓国, 計25施設	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

5.3.5.2. 非対照試験報告書

該当資料なし。

5.3.5.3. 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし。

5.3.5.4. その他の臨床試験報告書

該当資料なし。

5.3.6. 市販後の使用経路に関する報告書

該当資料なし。

5.3.7. 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.7.1	—	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.2	—	副作用が観察された症例の一覧表	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.3	—	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.4	—	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.5	—	臨床検査値の変動を適切に示した図	株式会社 三和化学研究所	—	—	—	社内資料	—	—

1.12. 添付資料一覧

5.4. 参考文献

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.4-1	—	Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care.	Schemthaner G.	—	—	海外	Diabet Med. 2010;27(7):739-43.	—	—
5.4-2	—	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.	—	—	海外	Curr Med Res Opin. 2011;27(6): 1157-68.	—	—
5.4-3	—	Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea.	Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE.	—	—	海外	Ann Pharmacother. 2010;44(5):791-9.	—	—