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

目 次

1. 5.	. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	. 5. 1. 起原又は発見の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
1.	. 5. 2. 開発の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	1.5.2.1. 品質に関する試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	1. 5. 2. 2. 非臨床試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	1.5.2.3. 臨床試験
	1. 5. 2. 3. 1. 生物学的同等性試験
	1.5.2.3.2. 食事の影響試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	1. 5. 2. 3. 3. 有効性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	1. 5. 2. 3. 4. 安全性······
1.	. 5. 3. 本剤の特徴及び有用性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	. 5. 4. まとめ ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
1.	. 5. 5. 参考文献···········1
	表
表	長 1.5-1 開発の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	図
	図 1.5-1 アナグリプチンの構造式・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
义	図 1.5-2 メトホルミンの構造式・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

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ダーゼ-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 Alc
QOL	生活の質
SGLT2	Na ⁺ /グルコース共輸送担体-2

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HbA1c7%未満であり、治療の強化が困難な場合の目標値はHbA1c8%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。

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。

表 1.5-1 開発の経緯

女 1.0 1 用元の連件													
	試験項目	規格及び試験方法	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	生物学的同等性	食事の影響	アナゲリプチン/メトホルミン	アナグリプチンと SU 剤又は BG 剤併用	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)		
		# 		무 111 #X	房Ⅲ怕		计多类型子	薬物相互作用	その他		外床 2000		
		ᄪᆖ	阿		H		伥			海女蹈乐			

興和:興和株式会社実施,JWP:JW Pharmaceutical 社実施

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。

1.5.2.3.2. 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LD1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HD1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。

1.5.3. 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 $100 \, \mathrm{mg}$, $1 \, \mathrm{H} \, 2 \, \mathrm{回}$ 投与で治療中の血糖コントロールが不十分な $2 \, \mathrm{Z}$ 糖尿病患者に対し、メトホルミン $500 \, \mathrm{mg}$, $1 \, \mathrm{H} \, 2 \, \mathrm{U}$ の上乗せ投与により、メトホルミン $250 \, \mathrm{mg}$, $1 \, \mathrm{H} \, 2 \, \mathrm{U}$ の上乗せ投与と比較して、 $250 \, \mathrm{mg}$, $1 \, \mathrm{H} \, 2 \, \mathrm{U}$ の上乗せ投与と比較して、 $250 \, \mathrm{mg}$, $1 \, \mathrm{H} \, 2 \, \mathrm{U}$ の

この結果から、アナグリプチン $100 \, \mathrm{mg}$ 、 $1 \, \mathrm{H} \, 2 \, \mathrm{ill}$ $2 \, \mathrm{ill}$ $2 \, \mathrm{ill}$ $2 \, \mathrm{ill}$ の併用又は本剤 $2 \, \mathrm{ill}$ $2 \, \mathrm$

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 <math>100 mg/250 mg 又は 100 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。

1.5.5. 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] Schernthaner 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

目 次

1.	6.	外国	国における	使用状況	等に関す	ナるす	資料	 	 	 	 	 ٠.	٠.	٠.	٠.	 	3
	1. 6.	1.	韓国にお	ける承認	内容・・・			 	 	 	 	 				 	3

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 社が本剤とは処方の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

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。



396 이야독 분류번호 당뇨병용제



GUARDMET tab. 100/500mg

| Anagliptin/Metformin HCI |

□워크양푸이 부량

 100/500ma 	1정중	아니글린티(별규)100.00mg	메트포르민영산염(KP)500,00mg
• 100/850mg	1저 추	아나글립틴(별규)…100.00mg 아나글립틴(별규)…100.00mg 아나글립틴(별규)…100.00mg	메트포르민영산영(KP)850.00mg
+ 100/1000ing .	¦원웅	011386187 100.00119	denandria vo
· IW/ IWVINg .	192	이니고립인(일까)~~ lov.comg	메트포르민염산염(KP)1000.00mg

□성상

100/500mg : 연한 노란색의 장병형 필름코팅정제
 100/850mg : 노란색의 장방형 필름코팅정제
 100/1000mg : 진한 노란색의 장방형 필름코팅정제

D호는·효과

이 약은 아니글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당노병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법

- 및 온동선법의 보조저로 투여합니다. 메트모르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 아나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 아나글립턴 200mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 병위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조적되어야 한니다

가 막의 조기 의용량은 환지의 현재 치료요합에 따라 결정합니다. 이 약은 에트모르인 사용과 관련한 위광관계 부작용을 줄이기 위해서 식시와 함께 1일 2회 복용하고, 용량 증기가 서서히 지행되어야 합니다

산량보이가 합니다. 이 약은 정료로 상하이 합니다. 1. 대로모르인 단독오법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약의 초기용경은 현지의 현재 치료오법에 따라 아나금탑된 100mg 1일 2세1일 충경 200mg/k 메르모르인 기준 투여 용량을 부여하여, 이 약 100/500mg 또는 100/850mg 또는 100/1000mg 1청을 1일 2적 목용합니다. 2. 아나금랩관과 메로모르인의 병용되었다 대체 : 아나금랍은 다 파트로르인의 병용오법에서 이 약으로 전환하는 경우, 아나금랩관과 메로모르인의 병용되었다 대체 : 아나금랍은다 파트로르인의 병용오법에서 이 약으로 전환하는 경우, 아나금랩관과 메로모르인 기존 투여용장으로 시제할 수 있습니다.

□사용상의 주의사항

1, 경고

ME포르민영산염

1 그룹과 심한 유산산중(lactic acidosis)을 일으킬 수 있습니다. 2) 인습린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용무여하는 경우, 드롭게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

다음 전자에도 구매에 마음자로. 기 심원관계 혜범(속), 금성심근정하자 패형증과 같은 상태로부터 야기된 수 있는 신장질환이나 신가능부인형창 크려이타보기가 남자는 1,5mg/d, 이상: 여자는 1,4mg/d, 이상인, 또는 크려이타닌 청소율이 비정상인 환자 2) 약문치료가 필요한 음향성 심부전 환자

급식이라닌자가 남자는 1.5mg/cl. 이상 R/는 1.4mg/cl. 이상인, 또는 크레이타닌 청소율이 비장상인 환자

2) 약물자료가 필요한 울혈성 상부간 환자

3) 방사선 모으로 조정물일을 형해내 부여하는 검사(여 : 경제요로조정술, 정제답관조정술, 월요조정술, 조명제를 사용한 컴퓨터단용생경술 등행 받는 환자급상사보안을 앞으킬 수 있고 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산당급과 관련에 있습니다. 미식이 이라한 신가 제품된 환자에는 이 약을 작은 모에 보시는 전에 중계하여 하고 4유시간 이후 이상 가능을 재명가하고 장상으로 판명된 이후에간 치료를 자꾸합니다.
4) 이 약의 추상됐어나 급환된 및 예토포르의 또는 다른 상품에 가능하니다. 1가 명로 모함이 괴만인용의 병역이 있는 환자 기계 병 당뇨병과 분이를 보려한 사용을 받는 환자 기병 당뇨병과 당뇨병제론사증은 말함이는 조를 보이 대신인용의 병역이 있는 환자 기계 병 당뇨병과 당뇨병제론사증은 발하는 금성 또는 만성 대사성산은 환자 및 원보성적의 병역이 있는 환자에 1명 당뇨병과 당뇨병제론사증은 안출인으로 처료한다고)

6) 중증감염을 또는 중증 외상성 전난장에 환자에는 이 약의 지료는 일사적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 설취 가 화적되고 산가들이 형성으로 편점될 때 치료를 다시 사작하여 합니다.

7) 수술 과명의 양악에임소리 구역의 업상에 제원이 있는 가 위로 수술은 자회이 약은 수술 4와시간 전에 있나적으로 중지되어야 하고 효소 4차시간이 있다고 본 생산이를 보여 보다.

8) 양양함당성된 기아상면, 소약성된 노청수세가능부한 또는 부산가능부전환의

9) 간가능 등해산성원 간가능은 유산단점의 몇명 경우와 근한이 있기 대급에, 일반적으로 임상적 또는 실험습적으로 간 철명을 경기가 있는 환자이는 이 역의 무대를 대한하면 합니다. 대국에 중점의 제가용상에 함지 된 나를 보면 소설을 받는 수는 보다 함당하고 있을 가능성이 있는 부인 수유부

1) (양국 환식 사산성 전상 기관을 합의을 납치된 목수중, 설사, 구로 등의 위공정에 환자 10) 양부 또는 임상점을 꾸성하고 있는 보안이 수요를 보다 되었다고 있다고나, 다른 DPP-4 억제저 제일에 가능성이 있는 나를 문에 취임이 있습니다.)

1) 등급환성 사산성의 자료성원의 부족 ② 객원은 구용운을 ⑤ 성장 자용이 있는 약물을 투여하는 환자 계일 상식장에 보는 인승된 본데 촉진에 및 인승인을 투여 중인 환자 제일 상수이와 있는 나를 모여 공사를 함시하는 관계 일상적으로 하는 10대를 함시되면 의한 및 보고 되었습이 있는 다른 DPP-4 억제저 제일 성수에 환경에 보고 되었습니다. 리스 제공적인 증소 등급 같은 금상 제공점에 확인되다. 당상점을 환자에 임상적이와 있는 다른 DPP-4 억제지 제일 성수이와 있는 다른 모양에 보고 되었습니다.

에게 압착주어야 합니다. 만약 투여 시작 후 췌장점이 의심을 경우 아나글릴린과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 합니다.

아나글립티

《아니즘답면 1) 일본에서 실시된 임상시험에서 996명 중 198명 (19.9%)에서 임상 감시치 이상을 포함한 이상의물만용이 나타 났습니다. 주된 이상의물만응은 번에 25명(2.6%), 제법공중 22명(2.0%), 면장별 양상 19평(1.5%) 등 이었습니다.

당대한 이상역원면용 제협을 : 아니코급함의 투여에 의해 저협당중이 나타나는 경우가 있습니다. 다른 OPP-4 역사회에서 설모날 우려이제외의 명용으로 위표한 저렴당 중성이 나타나 의식상상을 초래한 에도 보고되어 있으므로 설모난 우리에지에 명용하는 경우에는 설보남우리에지의 강당을 고려하시나오, 저렴당 중성이 나타남 경우에는 당칭 를 보면한 사용을 여러하는 동작원한 자치를 하십시오, 단, a-급부고시다에서 약제회의 병용에 의해 자연당 중성이 나타남 경우에는 포도당을 투여하십시오.

이 가 가지로 어떤 가 보고 있을 부대하십시오. - 정보석: 장매식이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 삼환 번비, 복부평만, 지속적인 복통, 구토 중 이상 이 나라남 경우는 후이 충지하고 학생한 차차를 실시합니다. 전기단 이상하임되다.

	0.1~5% 미만
소화기	변비, 설시, 위염, 복부평간, 복통, 복부분쾌간, 협중 이밀라이지 상승, 오심-구토, 장염, 고창, 소화성 궤양
피부*	발진 가려움
간장	ALTIGPT)&&.ASTIGOT)&&.y-GTP&&
당신신경계	어지렴증
함액	빈형, 박혈구수 증가
기타	변점혈양성, 비인두염, 부종, CK/CPK/상승, 노 중 혈양성, 혈중 요산 상승

증상이 나타났을 경우에는 투여배 중지하십시오. 2) 국내 위약자조 단독요법 임상사회 2선(12주, 24주)을 통합한 분석에서 143명 중 70명(48,95%)에서 임상 검사치 이성을 포함한 이상반응이 나타났습니다. 이나궁림된 100mg을 1월 2회 단독투여한 군에서 비교적 자주 나타난 이상반응(3% 이상의 빈도)은 표1과 같습니다.

[표1] 위약자조 단독요법 암상시형에서 아나글립틴 100mg 1일2회 투어군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상빈용 (연구자의 이라과게 평가와 문과)

이상반응명	아나글립턴 100mg 1일 2회 N=74(%)	위약 N=78(%)
인투영 (Pharyngitis)	5 (6.76)	1 (1.28)
상기도감염 (Upper respiratory tract infection)	5 (6.76)	2(2.56)
위염 (Gastrits)	4(5.41)	1 (1.28)
복봉 (Abdominal pain)	3 (4.05)	-

"이 보고로인에 아나급입한 수가 병용되면 "그 대에서 24주간 전쟁인 1년의 활성의 대조 병용모임 임상시험에서 여보로관인에 아나급입한 수가 병용되고 국내에서 24주간 전쟁인 1년의 활성의 대조 병용모임 임상시험에 대표 병유 1일 1회 병유 무여시 3%, 이상의 반도로 보고된 이상반응은 모2의 같습니다.
[교고] 24주간 형성이보조 병용요임 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

이상반응명	아나긆립틴 100mg 1일2회 N=92(%)	시타글랩틴 100mg 1일1회 N=88 (%)
가슴통증 (Chest pain)	-	3(3.41)
어지렴충 (Dizziness)	1 (1.09)	4 (4.55)
두통(Headache)	5 (5.43)	1 (1,14)
설사(Diarrhoea)	7 (7.61)	3 (3.41)
소화불량 (Dyspepsia)	9 (9.78)	2(2.27)
저희당중 (Hypoglycaemia)	3 (3.26)	1 (1.14)
요롱 (Back pain)	2(2.17)	4 (4.55)
골격통 (Skeletal pain)	2(2.17)	4 (4,55)
인투영(Pharyngitis)	11 (11.96)	11 (12.50)
삼기도강염 (Upper respiratory track infection)	1 (1.09)	3 (3.41)
신결석 (Renal calculus)		3 (3.41)

• 저렇당: 국사에서 아니랑말한 100mg 1일 2회로 12주 또는 24주간 전용한 2건의 아니랑말한 단도요합 임성사형에서는 저렇당이 보고되지 않았고, 24주간 전용된 아나랑말한 및 메트모르면임산열의 병용요합 임성사형에서는 3명(3,26%)이 보고되었으며, 52주 투여사 연장기간 (후반 26주)동안 1행(2,0%)이 보고

영상시행에서는 3명(1,20%)에 고교대없었다. 12부 부에서 안장기간 (현실 20%)당한 1명(1,00%)에 오고 기업습니다, 보고한 제답당은 모두 경동(이었고 회복되었습니다.) 매료모르면영산명: - 메트포르민의 치료한 경우 가당 흔하려 보고되는 이산반응/ 5%)은 위장관계 중상 (여: 실사, 오상, 구말)에 한 교묘로관의 북자인 등상 독자 반 반변하게 나타났니다. 또한, 레트포르인 은 형성 배단의 121 동도를 낮춤 수 있습니다. 이 약 두면 화가 반대점 현약하직 감사를 사용할 것이 건고 1일여 캠백한 이상이 있는 경우 작절하게 조사 및 관리되어야 합니다.

의투에 중자나 바다인하다고 보장한으로 배우는가 체목됩니다. 메로모르라온(산은을 투여 받은 환자는 때문 함약하는 수개들을 검사해야 해. 메달에 반대상)하는 작업에 되가고 근리당아와 한다고, 독립 개안내이면 되고, 감송 섭취 혹은 흡수가 부작활한 사례들은 장상 이하로 배다인 타12값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 경기적인 합한 대한 다12속등을 하는 것이 유문할 수 있습니다. 양소 절대한 단환자의 변화 : 전이 이익으로 개 경영 남사에 잘 조조되었던 환자에서 실립실적 배장상 소견이나 양상적 질환 (특히, 모호하면 한 장이의 역으로 개 경영 남사이 잘 조조되었던 환자에서 실립실적 배장상 소견이나 양상적 질환 (특히, 모호하면 한 장이의 역으로 개 경영 남사이 잘 조조되었던 환자에서 실립실적 배장상 소견이나 양상적 질환 (특히, 모호하면 한 장이의 연구 기계 환자 등이나 유산사들의 변화된 대회 의학 참나다. 형성 전체될, 계문 행당이 대한 전체이고, 필요라다면, 함께 타나 정신 때문보산임과 메르포르인원산염 의 참으로 대체서도 검사합니다. 인약 어떤한 형태라도 산중이나 한참는다. 메트포라인산임의 투어를 즉시 중지 하고, 다른 작업하고 용안을 가운

의 저혈당 유발 약물의 사용

9) 제항당 유발 역발의 사용 • 아나클램한: 안원관 및 설모날수리아 등의 인율린 분이후신제적 이 약을 병용하는 경우 제험당 방생이 증가함 수 있습니다. 설보남수리아계 약제 또는 인율린과 병용사제는 제법당 위험을 들이기 위해 설모날수리아계 약제 또는 인율민의 감당을 고려할 수 있습니다. • 네트로르강당선당: 제법당은 양관전인 사용 환경 하여서 메트로르만을 단독 투여한 환자에서는 나타니지 않으나, 명을 심위가 활동환한 경우, '재항을 동충이 명칭 설치로 보충되지 못한 경우나다른 합강강하게 사용으로, '요슬린 등) 또는 알코울을 병용 투여하는 경우에 발생합니다. 특히, 교장자, 식약하기나 경양 불교광인 환자, 부산이나 내하수에 무선 환자 또는 말교를 중독자인 중우 제법당이 나타나가 입습니다. 제법당은 고향자, 우·이르지날인 제안 약점을 주어하는 사람에서는 시험하기 이라를 수 있습니다. 10차 산가용이나 메트로르인 대시 또는 배상에 영향을 깨짐 수 있는 악목과인 병용투여: 신가방에 영향을 깨짐 수 있으나 유의한 협약 동태학의 번화를 아기사가이나 신세관 배출로서 병급되는 영안은 약을과 같이 메트로르인의 다시 또는 태생을 자해한 수 있는 악목과의 방의목에는 주의되지 시용하여 합니다.

배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.

에 대해 조약해야 합니다

에서 오건에서 함시는 1. 6. 성호역: 아니라 합니는 1. Cmax 및 ALC> 10의를 1일 2회의 때문으면 50mg을 1일 2회 번째 생용투여 취업을 때, 아니큐램턴의 Cmax 및 ALC> 10의 기하병급처의 배병용투여 AL단독투여 시는 1.072 및 1.062 이업습니다. 또, 때문포로만의 Cmax 및 ALC> 20의 기하병급처의 배병용투여 시간독투여 시는 47인 3.87 및 1.105 이업습니다. 약 아라드란드 과 때문포모인의 병용투여는 아니큐티로 및 네트포모인 의용통여의 유의한 영향을 확인되지 않았습니다. 이약의 역동체적 역문성호적용에 대한 연구는 실시되지 않았습니 아니큐립린과 때문포로인 각각해 대한 연구가 실시되었습니다.

* 아마맵답면 1) 아마랍답면 1가 아마 시항에서 CVP-P450 분지용(CVP1A, 2A6, 286, 208, 209, 2019, 206, 261 및 3A41) 의 각 전형 기질 대사에 대해 가의 악제작용을 나타나지 않았으므로, 병용약제의 대사를 약제할 가능성은 낮을 것으로 예상됩니다. 아마급답답은 사람 P-S단백 및 신청 운전체 (NATT, NOATA, NOATA, MAP2의 기정간 것으로 n vito 사항을 통해 사사되었습니다. 또한 아니글만든 NOAT3 및 NOCT2에 대해 저해적용이 확인되었으며, 저해적용이 하인된 중도는 임상용상에서의 합점등도한 비교하였으로, 다른 병용학제의 신 배설에 영향을 마칠 가능성은 낮을 것으로 예상됩니다.

신 배성에 영향을 이한 가능성은 보일 것으로 예상됩니다.
2) 아나큐립된 다 다른 역용과의 실호적용
① 마크레보다 그른 역용과의 실호적용
① 마크레바시도: 프로메시도 1000mg을 1일 2회 반복투여 후 아나큐립턴 100mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나큐립턴의 Cmax 및 AUCo-se의 기하원로서의 비행용투여 시간도투여 시간도 1539, 1,800로 모두 프로메시도의 병용투여의 약은 증가가 확인되었습니다.
② 마금레를 아나큐립턴 100mg을 1일 2호의 미금마품 50mg을 1일 3회 반복 병용투여 하였을 때, 아나큐틴턴의 Cmax 및 AUCo-se의 기하원군의 비병용투여 시간단투여 시간 0.416 및 0.771이었습니다, 미급리턴의 영향용에 이 아나큐립턴의 Cmax 및 AUCo-se의 및 AUCo-se의 관소 환경되었다. (AUCo-se의 2차 전기에 전용하여 시간단투여 시간 2학 1,270이었습니다. 미급리튬의 Cmax 및 AUCo-se의 기하원군처의 비행용투여 시간단투여 시간 2학 1,270이었습니다. 아나큐턴린과의 명용투여로 미급리통은 AUCo-se에서 경기한 증가가 확인되었지만, Cmax에서는 영향이 확인 되었 양안시나다. 되지 않았습니다

크지 않고하다. CID관관: 경상상당의 디곤신 0.25mg 1일 1회와 방용하여 아시글리틴 400mg을 1일 1회, 5일간 방복 투여 하였을 때 다음신의 Cirax, A.Co.의 기하평균자의 배병용투여 사간독투여 시간 각각 1.49, 1,19이었습니다. 이노글립킨자의 병용투여에 의해 다음신의 Cirax에서 경이한 증가가 확인되었지만, A.UCo.에서는 영향이 확인

과 (설립하다. 에서클스토인: 이나급립턴 400mg을 1일 1회 번복투여 후 시물로스포런 600mg을 1회 범용투여 취업을 때, 이나급립턴의 Cmax 및 AUC» 의 가하랭코지의 배병용투여 시/단독투여 시는 1.25 및 1.20이었습니다. 시블로스포컨의의 병용투여에 의해 아나글립턴의 Cmax 경비한 증가가 확인되었지만, AUC» 에서는 영향이

- 자료조보보다로 공통하여 되어 아타를 받는데, 대한 영화인 당기가 작년되었다. ACCA에서는 3명에 취임되어 되어 되었다. 이 나를 반면하는데 함께 되어 아타를 받는데 함께 보고 함께 되는데 함께 되어 아타를 되어 발생되어 있습니다. 이 및 0.150의 이 하는데 함께 되는데 함께 되었다. 바로리라 함께 대해서 각이 0.3 및 0.90에 되는데 바로에 대해서 각이 0.3 및 0.90에 되는데 바로리라 함께 대해서 각이 0.3 및 0.90에 되는데 바로리라 함께 대해서 각이 0.3 및 0.90에 되는데 바로리라 함께 되어 하는데 함께 되는데 함께 되었다. 바로리라 함께 되어 되는데 함께 되었다. 바로리라 함께 되었다. 바로리라 함께 되어 되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 그 외의 마로리라를 대체되는데 함께 되게 되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 나로리라를 함께 되게 되었다. 나로리라를 함께 되게 되었다. 그 외의 마로리라를 대체되었다. 이 나로리라 되게 되게 되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 그 외의 마로리라를 대체되었다. 바로리라를 함께 되게 되었다. 그 외의 마로리라를 대체되었다. 이 나로리라 되었다. 바로리라를 이번에 되게 되었다. 그 외의 마로리라를 대체되었다. 이 나로리라 함께 되게 되었다. 그 외의 마로리라를 대체되었다. 영향이 확인되지 않았습니다.

- · 제목보고단단의 이 10은 와이와 행용에 의해 철당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 방용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환치의 성대를 충분히 관합하면서 투여합니다. ① 혈당강히 작용을 즐기시키는 약제 : 인술린제제, 설돈이이드게 및 설문요소계 약제 q-글루코시디제 재해제. 단백 동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), B-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐스

- () 해답성하 석용을 증가시키는 악제 : 안승단에게, 선전이마드가 및 실문으스에 약해 4~글로고보다에 재하여, 단역 동호소석로이드 , 구에너리트, 살리살(점이스티린 등), 6~차단체(프로고보)를 통), MAO 재해의, 안지당된번 중환소석로이드 , 구에너리트, 살리살(점)이스티를 등, 6~차단체(프로고보)를 통), MAO 재해의, 안지당된번 전환소소 악제계 () 해당성하 작용을 감식시키는 역에 : 에메네르린 , 고강신경의, 코르티코스테르의 드, 강상선을로든, 난쪽으로든 에스트로겐 경기를 때받아 가는 역을 에메니르린 , 고강신경의, 코르티코스테르의 드, 강상선을로든, 난쪽으로든 에스트로겐 경기를 때받아 하는 역을 내용하는 기를 보는 양상철도 ~건가를 제하 중부 및 알고울이 보험되어 있는 역을 내용한 합니다. -라의 또는 양상철도 ~건가를 제하 중부 및 알고울이 보험되어 있는 역을 시용하는 경영에 등 전략이 유산신경의 위험성이 증가됩니다. -라의 또는 양상철도 ~건가를 제하 공유 및 알고울이 보험되어 있는 역의 유산건경의 위험성에 환경을 노래보고 있으면 요한 그리고 산장 기능이 장상철을 보인한 환자 위에는 에는 시구원에 한테로 노래보고 있었습니다. 오오도 표기 조형에 흡연한 감사를 사각하는 기술을 보면 함께 유산경이 있습니다. 오오도 표기 조형에 흡연한 감사를 사각하는 경상철도 소생시간 후에 그리고 산장 기능이 장상철을 보인한 환자 위에는 시구원에 한테로보로인의 투여를 증단하여 하려 최소 48시간 후에 그리고 산장 기능이 장상철을 보인한 환자 위에는 시구원에 한테로보로인의 등 연합 공단에 하려 보신 48시간 후에 그리고 산장 기능이 장상철을 보인한 환자 위에는 시구원에 한테로보로인의 등 보인한 보이는 10년 등 전략에 현대를 보으기에 있었습니다. 클라막라이트의 시간 이 '대교가' 감소하는 것이 급실되었다면 니 문가를 보는 다는 경우 다양의 유산장이에 당한 등 본다는 병을 위에에 함의 각 등을에 작용되었으면 사건되어 있는 이번 성장 제공의 부모시하는 및 무료시에는 의 가능을 보는 사는 경우 나라 보는 구원에 도착되었다면 이를 보는 내려보면 이를 보는 사람에서 단화하는 가능 나라입니다. 무료시에도는 경우 전략에 함께 가능하는 기를 모시하는 가능 사람에서 보고 함께 보고 생물을 보는 보는 사는 경우 나라입니다. 무료시에도는 경우 전략에 함께 가능하는 경우 나라입니다. 무료시에도는 경우 전략에 함께 가능하는 경우 전략에 보고 함께 보고 생물을 보는 사는 경우 나라입니다. 무료시에도는 경우 전략에 함께 가능하는 경우 전략에 보고 함께 보고 생물을 보는 사는 경우 나라입니다. 무료시에도는 경우 전략에 함께 가능하는 경우 등을 경우 등을 경우 등을 하는 것이 되는 기를 보는 것이 되는 경우 경우에 대한 주면 기를 보는 기를 보는 기를 경우 경우에 대한 주면 기를 보는 사람이 되는 기를 모시하는 것이 되는 기를 보는 사람이 되는 기를 모시하는 것이 되는 경우 경우 전략에 되는 기를 보고 되었다면 이 작품을 함께 보고 있다는 것이 되는 기를 보고 되었다면 이를 모시하는 것이 되는 기를 보고 되었다면 이를 모시하는 경우 전략에 함께 보고 함께

무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설문요소와 비교할 때, 살리실신, 설문이미드

클로람레니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다랑 결합하는 약물과는 상호작용이 적습니다

용문경에-H포크 보도에지-N=와 얼마 간학본역 나당 근로에도 그는데도 6는지 나를 보는 하는 하는 이 이 등 모든 각 성명에 대해 임무를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았습니다. 동물 생목성성 설업으로 사람에서는 민중을 예측할 수 없습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 에게는 투역하지 않습니다.

아니글립틴 : 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다. 임신이

아내려들다. 음부에 대중으로 한 작업은 많아서 함께도 있는 그는 유무에서 지중도 단중하지 않는다. 담다 하보도면, 이 역약 의료에 중도원해야 한다.동차 함께도 하나에 대한 이행이 보고되어 있습니다. 대로프로미영산업: 네로프로민은 최대 600mg/kg/day 음량으로 캠드 및 토까에가 투여 시 최기용성이 없었 습니다. 이는 각각 캠드 및 토까에서 체포관적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2에 및 6예의

등록 사람되는다. 유지에서 물질 등도 증강으로 메르고르면에 대한 부분적 때문 동계를 확인했습니다. 수유부에 대한 투여: 이 약 확합제로서 수수 중인 동등에게 수명한 사람은 없습니다. 이나급합된 또는 메르고르인에 사람 요유로 분비되는지는 일리지지 않았습니다. 동등산병에 분이서 유급으로 분비되는 것으로 보고되었으므로

사람 모유로 본테되는지는 일러지지 않았습니다. 동안살렘렛드에서 유급으로 본테되는 것으로 보고되었으므로 수약부터는 투여하지 않습니다.

8. 소아에 대한 투여: 소아에서의 안전성 및 유료성은 축립되지 않았습니다 (임성경험 없음).

9. 고환지에 대한 투여: '예보고리인은 주로 선정을 통해 배설되다. 고함체에게치는 신기능이 저히되는 경향이 있으므로 이 역을 복용하는 고환하는 신기능을 주거되으로 모니트림화 합니다.

• 아니글램린: '국내에서 아나글랍턴의 제2성 및 제2성 임성시험에 참여한 환재 총 14.2명) 중 6.5세 이상인 고량자는 건경에 17.4명시하여 20년 시험에 참여한 환재 총 14.2명) 중 6.5세 이상인 고량자는 건경에 17.4명시하여 20년 시험에 시험의 고향자는 전경 17.4명시하여 20년 시험에 시험의 고향자는 전경 17.4명시하여 나를 보면 보안하여 18.4명인 구경 보안하여 18.4명인 구경 20년 중 12년 중 12년 중 12년 경험 18년 시청시험 18년 기계 18년 18년 시청시험 14년 기계 18년 기계 18

사용으로 가입되는 최근의 구락이는 아래 중요한 한 라이트 가입되어 된다. 에트로프인원(설립: 이트로프인은 실찰적으로 선당을 통해 해설되는 것으로 일어져 있습니다. 데트로프인의 유산년등 유럽이 산당히 환자하여 크기 때문에, 이익은 경상 산나를 환자하여서 투여되어야 합니다. 고경자에서 산가능 감소 의 가능성 때문에 이트프로인 초기 및 유지 중령은 신동해야 합니다. 모든 중량 조절은 신가능의 신중한 뭔가에 근거해야 합니다

10 괴랑투여시의 처치

교원투여시의 차례 아마니콜램: 285시 함에서의 최고투여 음량은 임본 임성시형 시 건강한 성2에서 1일 단혜투여 400mg/1고, 미국 임상시형 시 건강한 성인에서 1일 800mg/지고 기일긴 번복투여하게나, 1일 1600mg/급 단혜투여였습니다. 해당 투여함에서 화인된 이상병원은 모두 참도였으며 중대한 이상병원이나 투여 중지의 원인이된 이상병원은 확인되지 않았습니다. 교원투전에서 에는 일반적인 다양조리에는 필단 유하기 있는 역동을 위원본건체보다 제거하고 신만드 를 포함한 임상모니터당을 실시내를 하여, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.

교 도요로 1804년(18일 문에로 이용 전에 1804년 12년) 전 대한 전투에 유산시중이 알아나라라도 저해당 이 유발되지는 않습니다. 이 약은 양호한 협석학적 조건에서 170ml/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 이 약의 고공투여가 위상되는 환자에서 축적된 약물을 제기하기 위해 함액 투석은 유용함 수 있습니다.

에 다른 사용적인 다리에도 함께서 작고 그룹을 자기하기 위해 불고 가고도 표정을 가 있습니다. 1.1 이란이의 손이 닿지 않는 곳에 보면하십시오. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 몸질 유지 면에서 바람칙하지 않으므로 이를 주의하십시오.

아니라면 이 아이에 대하여 백대리아들 이용한 부개 돌면전이 시항, 모유를 막당세포 제외음부터 이상시험, 됐도를 이용한 시화시험 및 부경기 DNA 학생(LOS)시험을 실시한 결과, 음착하여(실시함에서 당시간 처럼받의 대사 활성화기 비즌지 하에서 영성을 나타냈지만 극히 고용해(385%)에 (제신하시의 변화인고 도구를 n wifo 및 in vwo 시험 에서는 음성이었으므로, 아나급림된에 생계 제어서 유전문생을 나타성 취임성은 있는 것으로 맞합니다.

2) 미우스를 이용한 104주의 발명성 시행에서, 아니클램된 투여에 의해 증강의 발생 및 중기는 나타나지 않았고, 평가된 최대 투여 용경은 수컷에서 1000mg/kg/day, 암컷에서 2000mg/kg/day이었습니다(2000 또는 1000mg/kg /day 투여서 이나클립턴의 노출왕은 최고 임상용왕(1회 200mg, 1일 2회에서 사임 노출왕의 47배 이상 또는

29배 이상에 해당합니다)

(day 부야시) 이나답답답인 노출당은 최고 망상당하(1회 200mg, 1월 2회에서 사랑 노출당의 47배 이상 또는 20배 이상에 화당하다.

3) 롯드를 이용한 104주간 밤암상시험에서, 임수 모두 600mg/kg/day 까지 중앙성 방반이 나타나지 않았습니다.
최고 암상문감의 사랑 중보 노출인의 20대 이상없니다.) 수가운 2000mg/kg/day에서, 망가운 2000mg/kg/day에서 강한 일본 2000mg/kg/day에서 강한 일본 2000mg/kg/day에서 강한 일본 2000mg/kg/day 투여사 이사급합된 노출당은 최고 암상용장에서 사랑 수청 노출당 의 20대 이상 또는 1000mg/kg/day 투여사 이사급합된 노출당은 최고 암상용장에서 사랑 수청 노출당 의 20대 이상 또는 1000mg/kg/day 투여사 이사급합된 노출당은 최고 암상용장에서 사랑 수청 노출당 의 20대 이상 또는 1000mg/kg/day 무하나 이사급합된 노출당은 최고 암상용장에서 사랑 수청 노출당 의 20대 이상 또는 1000mg/kg/day 무하나 1000mg/kg/day 가장 등 1000mg/kg/day 등 1000mg/kg/day 가장 등 10000mg/kg/day 가장 등 10000mg/kg/day 가장 등 10000mg/kg/

1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 아기시키는 약물등태학적 성질을 나타내지

2) 장기간 발암성시함이 랫도(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg /day의 용공으로 실시되었습니다. 이미라는 공원은 유표한전에 기초한 인원이 및 최대 용공원의 약 40인디다. 함수 마우스 모두에서 메모포르인과 관련된 발임성의 증가는 영었습니다. 유사성가 수갯 작도에서이 약에 의한 증임 유발 가능성은 없었습니다. 고리니 900mg/kg/day로 투여한 암컷 찾드에서 양성 간질성 자궁 중증이 증가하는 것이 관설되었습니다. 목귀들인반이시험(S.hyphmurim), 유전자 물연환이시험(마우스 림프용 세포), 암석체 이상시험 (인 림도가 보는 생기 내 소복 시험(마우스 골수서문)에서 이 약의 번이원성 가능성에 대한 증가는 업업습니다. 당소 북도의 수익들은 2000m)(ku(chypal 기용성, 또는 체포면적을 기준으로 최대 허용경의 약 3세를 투여했을 때 에트프로인에 의해 영향을 받지 않았습니다.

□저장방법

기밀용기, 실임(1~30℃)보관

□포장단위

- 100/500mg : 30정(10정/PTP포장×3), 30정/병, 60정/병
- 100/850mg : 30점(10점/PTP포장×3), 30점/병, 60점/병
 100/1000mg : 30점(10점/PTP포장×3), 30점/병, 60점/병

□교환 및 제품문의

본 와막품은 엄격한 품질관리를 팔한 제품입니다. 만약 구입시 사용가란이 경과되었거나, 변화 부때 또는 오손된 제품 등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사랑이 있으시면 연락주십시오. 연락처 : 고객만족팀 1588-2675



첨부문서 작성년월일 ; 2016. 8. 2 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

주성분(아니글립틴) 제조원 완제 제조원 : 제이더불유중외제약주



가드메트정설명서-1703-D

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。

□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っ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り、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

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,瘙痒						
肝臓	ALT(GPT)上昇,AST(GOT)上昇,γ-GTP 上昇						
精神神経系	青神神経系 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 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	シタグリプチン 100 mg
11 口 子 3/	1 日 2 回 N=92 (%)	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

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げればならない。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るべきである。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。

- 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ので、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ので、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。

- 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。糖尿病以外でも耐糖能障害,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や食事療法の持続、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

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 hOCT2 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 $100 \, \text{mg} \, を 1$ 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 ジゴキシン: 定常状態のジゴキシン 0.25 mg, $1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 400 \text{ } 2 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 2 \text$
- ④ シクロスポリン: アナクリプチン 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,アナクリプチン 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

 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,グアネチジン,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) グリブリド: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リドの併用投与は、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こさなかった。グリブリドの 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。

- 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)。

- 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ので、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ため、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 µg/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

- 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

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℃)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

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 同種同効果品一覧表 (1)

一般的名称	アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠	アログリプチン安息香酸塩/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	アナグリプチン	アログリプチン安息香酸塩
	N H ₃ C CH ₃ H CN H ₃ C CH ₃	H ₂ N ₁ ···································
	メトホルミン塩酸塩 NH NH H ₂ N N CH ₃ · HCI CH ₃	メトホルミン塩酸塩 NH NH NH CH3・HCI CH3
剤形・含量	LD:1錠中にアナグリプチン100mg及び「日局」 メトホルミン塩酸塩250mgを含有するフィルム コーティング錠 HD:1錠中にアナグリプチン100mg及び「日局」 メトホルミン塩酸塩500mgを含有するフィルム コーティング錠	1 錠中にアログリプチンとして 25 mg(アログリプ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
効能・効果	2型糖尿病	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	ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホル ミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される 場合に限る。
効能・効果に 関連する使 用上の注意	(1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2) 本剤 LD (アナグリプチン/メトホルミン塩酸	(1)本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2)原則として,以下の場合に,本剤の使用を検
	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	計すること。 1) 既にアログリプチン安息香酸塩 (アログリプチンとして1日25 mg) 及びメトホルミン塩酸塩 (メトホルミン塩酸塩として1日500 mg) を併用し状態が安定している場合 2) アログリプチン安息香酸塩 (アログリプチンとして1日25 mg) 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 (3) 本剤投与中において,本剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断するこ
	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	剤の併用よりも適切であるが良量に刊断すること。 と。

	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よびはなるとは原料に対している。	
用法・用量	りも適切であるか慎重に判断すること。 通常,成人には1回1錠(アナグリプチン/メトホ	通常,成人には1日1回1錠(アログリプチン/
用伍 用里	ルミン塩酸塩として 100 mg/250 mg 又は 100	世市, 成人には T ロ T 回 T 錠 () ロッ
	mg/500 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。	前又は食後に経口投与する。
警告	メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起	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	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	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)
	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	好しないこと。(【景志】の頃参照) 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	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	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	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	と。(「慎重投与」,「重要な基本的注意」,「高齢者
禁忌	への投与」の項参照] (次の患者には投与しないこと)	への投与」の項参照) (次の患者には投与しないこと)
示心	(1)本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し	(扒の思有には及与しないこと) (1) 次に示す状態の患者「メトホルミンにより乳
	過敏症の既往歴のある患者	酸アシドーシスを起こしやすい]
	(2) 次に示す状態の患者 [乳酸アシドーシスを起	1) 乳酸アシドーシスの既往
	こしやすい。	2) 中等度以上の腎機能障害 [腎臓におけるメトホール ストスズスス だりばん かんりゅう
	1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害「腎臓におけるメトホ	ルミン及びアログリプチンの排泄が減少する。] (「重要な基本的注意」の項参照)
	ルミンの排泄が減少する。「重要な基本的注意」の	3) 透析患者(腹膜透析を含む)「高い血中メトホ
	項参照]	ルミン濃度が持続するおそれがある。]
	3) 透析患者(腹膜透析を含む)[高い血中メトホ	4) 重度の肝機能障害 [肝臓における乳酸の代謝能
	ルミン濃度が持続するおそれがある。	が低下する。](「重要な基本的注意」の項参照)
	4) 重度の肝機能障害[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。「重要な基本的注意」の項参照]	5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血 管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他
	5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管	の低酸素血症を伴いやすい状態「乳酸産生が増加
	系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の	する。]
	低酸素血症を伴いやすい状態「乳酸産生が増加す	6) 過度のアルコール摂取者 [肝臓における乳酸の
	る。	代謝能が低下する。]
	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
	7) 脱水症, 脱水状態が懸念される下痢, 嘔吐等の	(2) 重症ケトーシス,糖尿病性昏睡又は前昏睡,
	胃腸障害のある患者	1 型糖尿病の患者 [輸液, インスリンによる速や
	(3) 重症ケトーシス, 糖尿病性昏睡又は前昏睡,	かな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は
	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	適さない。]
	でかな同皿帽の走正が必須となるので平角の扱子 は適さない。]	(3) 重症感染症,手術前後,重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるの
	(4) 重症感染症,手術前後,重篤な外傷のある患	で本剤の投与は適さない。また、メトホルミンに
	者 [インスリンによる血糖管理が望まれるので本	より乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
	剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを	(4) 栄養不良状態, 飢餓状態, 衰弱状態, 脳下垂
	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。]
	(3) 未養不良状態, 則既状態, 衰物状態, 脳下垂 体機能不全又は副腎機能不全の患者「低血糖を起	こすねてれかめる。」 (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊
	こすおそれがある。]	婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
	(6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊	(6)本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し
	婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照]	過敏症の既往歴のある患者
	1 結舌机片 (物の鬼者)には結手に机ヒネファ!!\	1 梅舌帆片(かの鬼芋にいは舌に帆ヒナファル)
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. 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
/65	(1) 軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こ	(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホ
	すおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]	ニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者
	(2) 軽度~中等度の肝機能障害[乳酸アシドーシ	[低血糖のリスクが増加するおそれがある。](「重
	スを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の	要な基本的注意」,「相互作用」,「副作用」の項参
	項参照] (3) スルホニルウレア剤, 速攻型インスリン分泌	照) (2) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足「低血
	促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を	糖を起こすおそれがある。]
	投与中[低血糖のリスクが増加するおそれがある。	(3) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがあ
	「重要な基本的注意」,「相互作用」,「副作用」の	る。]

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膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (3)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

- (4) 軽度の腎機能障害患者 [メトホルミンにより 乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (5) 軽度~中等度の肝機能障害患者 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (6) 感染症 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (8) ヨード造影剤, 腎毒性の強い抗生物質, 利尿作用を有する薬剤との併用 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「相互作用」の項参照)
- (9)腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [アログリプチンにより腸閉塞を起こすおそれが ある。](「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
- 過度のアルコール摂取を避けること。(【禁忌】 の項参照)
- 2) 発熱,下痢,嘔吐,食事摂取不良等により脱水 状態が懸念される場合には,一旦服用を中止し, 医師に相談すること。(【禁忌】の項参照)
- 3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- (3)脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- (4) 腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。(「高齢者への投与」の項参照)1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。[メトホルミン塩酸塩単剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3 mg/dL、女性 1.2 mg/dL 以上であった。]
- 2) 本剤投与中は定期的に,高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR,血清クレアチニン値等)を確認し,腎機能の悪化が認められた場合には,投与の中止を検討すること。
- (5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。(「高齢者への投与」の項参照)
- (6) 本剤は低血糖を起こすおそれがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリ

外基準は, 血清クレアチニン値が, 成人では男性 1.3 mg/dL, 女性 1.2 mg/dL 以上であった]

- 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR,血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。
- (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ので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]
- (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。

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

3. 相互作用

ア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)

3. 相互作用

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

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・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とがある。いっとが剤を用ってとが剤を用って検査を行う場合をした。本剤の投与をした。[「重要な基本的注意」の項参照]	腎機能が低 下し, シンの 排泄がといい すること おさられて 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	

シン等 利尿作用を	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。 脱水により乳酸ア	利尿作用を	利尿作用を有する薬剤	利尿作用を有する薬剤
有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害 剤等	シドとがある。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]	では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、 では、	利尿剤,SGLT2 阻害剤等	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)
糖スウ α-ダ剤チン速ス促促 GLP-1 動2 ス第 エ剤コ阻 リ剤イ分 受薬阻 リエ剤コ阻 リ剤イ分 受薬阻 リルン ション ション ション ション ション ション ション ジョン ジョン ジョン ジョン ジョン ジョン ジョン ジョン ジョン ジ	糖をは現るすル速分ン用のるれ低軽ホ効泌スを[要「照 α害りめシドこ病併、すのるホ効泌スすりおら血減ニ型促り検慎基作 コン自血れ糖糖、用性のでこニ型促りるスその糖すルイ進ン計重基作 コと血れ糖糖、用す糖そは、とルイ進ン場クれ薬のるウン剤製す基本用 シの糖たでを薬る症そ重やレン剤製合がが剤リたアス又剤る与的」 ダ併症場は投薬の症を重にでアス又剤低増るにス、剤りはのこり注の 一用状合な与と場状れににアス又剤低増るにス、剤りはのこり注の 一用状合な与と場がれにない。メリカでは、水の、水の、、水の、、水の、、水の、、水の、、水の、、水の、、水の、、水の、	糖とよ下強血クるあのり作されの増そ。用用糖が、リ加れの増そ。	糖尿ルリウミ ※ 速促ナリカ が で で で で で で で で で で で で で で で で で で	・左記のにない。 大変には、大変には、大変には、大変には、大変には、大変には、大変には、大変には、
血糖を増剤 下強 ト・強リ剤ノ化薬ィ系ルル ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	左記薬剤を本剤を 併用する場合には, 血糖降下作用の増 強によいするるので, があるの他患素があるの他患を 値をかけるのが がら投与すること。	左記薬剤と の併用によ り血糖降増 作用がおお されがある。	血糖降下作用を増強又 は減弱な場合 い糖尿病用薬の血糖降 下作の基合 の糖尿病用薬の血糖降 下作断薬,サリン・対験素 製剤、モ素・フィン・対験 を素、アクション・ができる。 、フルフルモン・対験 、関係を削削を 、カート・フィン・が、 、フルカルモン・が、 、関係を 、関係を 、アクション・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、一、 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、フィン・ 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、	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。

**	₹ ∓			質ホルモン, 甲状腺ホルモン, 卵胞ホルモン, 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	
用るアン副ル甲モ卵ン利ビドイドニフ	川野 大 野 大 野 大 野 大 リ ボ リ ボ リ ボ リ ボ リ ボ リ ボ リ ボ リ ボ	左記薬る場合にの が開まる場合にの が開まる。 が開いたのの を を を を の の の の の の の の の の の の の	左記薬剤に降用糖がるある。	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。
<u>٠</u>	/メチジン	メトホルミンの血	これらの薬	^{注2)} 「重要な基本的注意	(14)」の項参照
ピバブ		中濃度が上昇し,作用が増強を出するおそれがある。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]	剤の有かで の の の の の の の の の の の の の		
ÿ	<i>ジゴキシン</i>	アナグリプチンとゴルリア の併用によりが中によりで中間によりで中間である。適切な観察を行っている。適切な観察を行っている。 [「薬物動態」の項参照]	機序不明		
国 チ (れ 感	ーン及びメト (5.2%) に臨 いた。主な副 以えの(0.7%)	れた臨床試験において, ホルミン併用症例 267 床検査値異常を含む副作用は下痢 3 例 (1.1%), 便秘 2 例 (0.7%),」 等であった。[承認時]	7 例中 14 例 作用が認めら る),腹部不快	チン 25 mg 及びメトホバ日 1 回併用投与された6 (2.6%) に副作用が認め病患者に本配合剤を投与い。	内臨床試験でアログリプレミン塩酸塩 500 mg を 1 利において 152 例中 4 例 うられた。なお,2 型糖尿 -した試験は実施していな
1) シ 昇 が が が た う	(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			チン,メトホルミンの各のである。 (1)重大な副作用 1)乳酸アシドーシス(リピルビン酸比の上昇,血液度不明)は予後不良のこする臨床症状は様々であ筋肉痛,過呼吸等の症状これらの症状があらわれ中止し,必要な検査を行	た場合には直ちに投与を うこと。なお、乳酸アシ 場合には、乳酸の測定結

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
- 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) 低血糖 (頻度不明) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 3) 急性膵炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) AST (GOT), ALT (GPT), AL-P 等の著しい 上昇を伴う肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) があら われることがあるので, 観察を十分に行い, 異常 が認められた場合には投与を中止するなど適切な 処置を行うこと。
- 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑 (いずれも頻度不明) があらわれること があるので,このような症状があらわれた場合に は投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 6) 筋肉痛,脱力感, CK (CPK) 上昇,血中及び 尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので,この ような場合には投与を中止し,適切な処置を行う こと。
- 7) 腸閉塞(頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)
- 8) 間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 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。

(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。 (2) その他の副作用 アログリプチン

	1~5%未 満	1%未満	頻度不明		0.1~5%未満 ^{注 3)}
消化器注	下痢	便秘,腹部 不快感,消 化不良,血 中アミラ ーゼ上昇	胃膨痛 嘔炎消瘍逆患振害腹,心,腸性食性欲腸的腹、腸,潰道疾不障部腹、腸,潰道疾不障	1) 過敏症 ^{注 4)}	発疹,瘙痒,蕁麻疹
過敏症 ^注 2)			発疹, 瘙痒	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

			(GPT) 上	自 肛機炎	I	
			早,AST	昇,肝機能 異常		
				共币		
			(GOT)上			
	PST II-Hr		昇	DVDV [F	1) 7 0 11	
	腎臓			BUN 上昇,	4) その他	倦怠感,鼻咽頭炎,浮腫,動悸,
				血中クレ		関節痛,筋肉痛,貧血
				アチニン		
				上昇, 腎嚢		
				胞		
	代謝異		乳酸上昇,	血中カリ	注 3) 頻度は国	国内及び外国臨床試験の集計結果に
	常		血中尿酸	ウム上昇,	基づく。	
			上昇	ケトーシ	注4) このよう	な場合には投与を中止すること
				ス		
	精神神			めまい・ふ	1	
	経系			らつき, 眠		
				気,味覚異		
				常,頭重,		
				頭痛		
1	血液			貧血, 白血	1	
1	111L1 X			球数増加,		
				好酸球数		
				増加, 白血		
1				球数減少,		
1				血小板数		
1				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		
					メトホルミン	
				3),筋肉痛 ^注 1)	次のような副作	F用が認められた場合には,必要に
					応じ、適切な処	1置を行うこと。
	注 1) 胃腸	易症状,倦怠愿	成, 筋肉痛等/	は乳酸アシド		頻度不明 ^{注5)}
		刀期症状である			1) 消化器 ^{注6)}	下痢,食欲不振,腹痛,悪心,
1	こと。		<u> </u>	,	-/ 114101111	嘔吐, 腹部膨満感, 便秘, 消化
1		犬があらわれ7	と場合には投与	ラを中止する		不良,胃炎,胃腸障害,放屁增
	こと。			, _		一个段,自然,自肠障害,放风增 加
1		使用によりビ	タミン Boo の『	吸収不良があ	2) 血液	貧血, 白血球減少, 血小板減少,
1		ことがある。			2) IIII. 17X	有血,有血球减少,血小板减少, 自血球增加,好酸球增加
1	34-4000				2) 1日上上十分7)	
1					3) 過敏症 ^{注7)}	発疹,瘙痒
1					4) 肝臓	肝機能異常
1					5) 腎臓	BUN 上昇,クレアチニン上昇
1					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,
1						血中尿酸増加
					7) その他	全身倦怠感 ^{注 6)} ,頭痛,頭重,眠
					I	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
1						B ₁₂ 減少 ^{注 8)}
					注 5) 白	B12100ラ 子又は同一成分含有の製剤において
						『又は问一成分百有の製剤において 副作用報告のため頻度不明
						/ドーシスの初期症状であることも
					あるので注意す	
						な場合には投与を中止すること。
					注 8) 長期使用	こよりビタミン B ₁₂ の吸収不良があ
-	-					

5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- 1) 本剤の投与開始前,投与中は定期的に,特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[メトホルミンはほとんど代謝されず,未変化体のまま尿中に排泄される。また,肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。] 2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では,乳酸アシドーシスが多く報告されており,予後も不良であることが多いため,本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- 3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても, 年齢によっては実際の腎機能が低下していること があるので, eGFR 等も考慮して, 慎重に患者の 状態を観察すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には 投与しないこと。[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。]

(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. 渦量投与

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昭)

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

9. 適用上の注意

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

らわれることがある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前,投与中は定期的に,特に 慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機 能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎 重に投与すること。[メトホルミンはほとんど代謝 されず,未変化体のまま尿中に排泄される(【薬物 動態】の項参照)。また,肝機能の低下により乳酸 の代謝能が低下する。]
- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、メトホルミンによる乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であって も、年齢によっては実際の腎機能が低下している ことがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患 者の状態を観察すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には 投与しないこと。[メトホルミンでは,動物試験(ラット,ウサギ)で胎児への移行が認められており、 一部の動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こ しやすい。アログリプチンでは、動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[メトホルミン及びアログリプチンでは,動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状:メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起こることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項素昭)

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

9. 適用上の注意

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

	10. その他の注意 (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 200,600,2000 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。	10. その他の注意 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書 作成年月	_	2018年4月改定(第5版)

表 1.7-1 同種同効果品一覧表 (2)

一般的名称	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠	アナグリプチン錠
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	ビルダグリプチン	アナグリプチン
	OH H, CN	H ₃ C CH ₃
	メトホルミン塩酸塩 NH NH	
	H ₂ N N CH ₃ • HCl	
剤形・含量	LD:1錠中にビルダグリプチン50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 250 mg を含有するフィルム	1錠中にアナグリプチン100 mgを含有するフィルムコーティング錠
	コーティング錠 HD:1錠中にビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩(日局)500 mg を含有するフィルムコーティング錠	
効能・効果	2型糖尿病	2型糖尿病
//Juli //J/IV	ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸 塩の併用による治療が適切と判断される場合に限 る。	yu #17/1 1
効能・効果に	(1)本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用	_
関連する使用上の注意	いないこと。 (2) 本剤 LD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg) については,原則として,既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合,あるいはビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に,使用を検討すること。 (3) 本剤 HD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg) については,原則として,既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回及がメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回及がメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回及がメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に,使用を検討すること。 (4) 本剤投与中において,本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。 通常,成人には1回1錠(ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg) を1日 2 回朝,夕に経口投与する。	通常,成人にはアナグリプチンとして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
用法・用量に 関連する使 用上の注意	(1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の 各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤 の用量を決めること。	を 200 mg まで増量することができる。 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

	(2) ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単剤の治	動態」の巧	頁参照)		
	療により効果不十分な場合は,本剤 LD から投与		クレアチ	血清クレ	投与量
	を開始すること		ニンクリ	アチニン	
			アランス (mL/分)	値 (ma/dI	
			(IIIL/7J)	(mg/dL) ^{注 1)}	
		重度腎機	Ccr<30	男性:	100 mg,
		能障害患		Cr>2.4	1日1回
		者/末期		女性:	
		腎不全患		Cr>2.0	C) = ==================================
			È患者について	は、皿液透	介との時間関
		係は問われ ^{注 1)} クレア	ょい。 アチニンクリア	ランスに相当	当する挽管値
			歳,体重 65 kg		1 / 3 沃升區
警告	重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死	_			
	亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシ				
	スを起こしやすい患者には投与しないこと。(【禁				
	忌】の項参照)				
	腎機能障害又は肝機能障害のある患者, 高齢者に 投与する場合には, 定期的に腎機能や肝機能を確				
	高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断するこ				
	٤.				
	(【禁忌】,「1.慎重投与」,「2.重要な基本的注意」,				
	「5.高齢者への投与」の項参照)				
禁忌	(次の患者には投与しないこと)		音には投与しな		E o t > t +
	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		D成分に対し過 ケトーシス,ホ		
	近の就住歴のめる思有 2.次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こ	1型糖尿病		店水州1生合世	:又は則督睡,
	しやすい。〕		アンベラ アインスリンに	よる速やかれ	な高血糖の是
	(1) 乳酸アシドーシスの既往		となるので本剤		
	(2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメト	(3) 重症	感染症,手術育	前後,重篤な名	外傷のある患
	ホルミンの排泄が減少する。〕(「2.重要な基本的注		スリンによる血	糖管理が望る	まれるので本
	意」の項参照)	剤の投与に	は適さない。]		
	(3) 透析患者(腹膜透析を含む)[高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]				
	(4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血				
	管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他				
	の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加				
	する。〕				
	(5) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸				
	の代謝能が低下する。] (6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等				
	の胃腸障害のある患者				
	3.糖尿病性ケトアシドーシス,糖尿病性昏睡又は				
	前昏睡,1 型糖尿病の患者〔輸液,インスリンに				
	よる速やかな高血糖の是正が必須である。〕				
	4.重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳				
	酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こし やすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがあ				
	る。				
	(「2.重要な基本的注意」の項参照)				
	5.重症感染症,手術前後,重篤な外傷のある患者				
	〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので				
	本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシス				
	を起こしやすい。〕 6.栄養不良状態,飢餓状態,衰弱状態,脳下垂体				
	6.未養不良状態, 凱賊状態, 衰弱状態, 脳下垂体 機能不全又は副腎機能不全の患者 [低血糖を起こ				
	すおそれがある。]				
	7.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊				
	婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)				
使用上の注	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)		- (次の患者に		
意	次に掲げる患者又は状態の患者	. ,	腎機能障害のあ ▼ (「四)」		
	(1) 軽度~中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシュルが肝機能障害の悪化を起こすなるれがある〕		皆(「用法・用 加動能」の頂参		5 使用上の注
	ス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがある。] (「2.重要な基本的注意 の項参照)	,	勿動態」の項参 ホニルウレア剤		ンスリン分派
	(14.里安は英平別住息」(7)4(参照)	(2) 1/2	いールソレノ角	1,	ィヘリイ汀他

- (2) 軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)
- (3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕(「2.重要な基本的注意」,「3.相互作用」,「4.副作用」の項参照)
- (4) 不規則な食事摂取,食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (5) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
- (6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕
- (7) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- (8) 高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)
- (9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (「3.相互作用」の項参照)

2.重要な基本的注意

な副作用」の項参昭)

- (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」の項参昭)
- (2) 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
- 1) 過度のアルコール摂取を避けること。(【禁忌】 の項参照)
- 2) 発熱,下痢,嘔吐,食事摂取不良等により脱水 状態が懸念される場合には、いったん服用を中止 し、医師に相談すること。(【禁忌】の項参照) 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
- (3) 本剤投与開始前, 投与開始後1年間は少なく とも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を 行うこと。ALT (GPT) 又は AST (GOT) 等の肝 機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与 を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝 機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場 合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリ プチンにおいて, 投与中止後に肝酵素の上昇が回 復したものの, 再投与により再発した症例が報告 されていることから, 黄疸や肝機能障害を示唆す るその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビ ルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこ と。[肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸 の代謝能が低下する可能性がある。また, ビルダ グリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害 (肝炎を含む) があらわれることがある。](「4. 副作用」の項参照)
- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンとの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を

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)]

(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。]

- 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
- (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)]

2.重要な基本的注意

- (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)
- (2) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (3)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等,糖尿病類似の症状(腎性糖尿,甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法,運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、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。

- (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。
- (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。
- (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。

再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の 状態に注意すること。(「3.相互作用」の項参照)

- (5)脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。(「3.相互作用」の項参昭)
- (6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。(「5.高齢者への投与」の項参照)
- 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否 や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。 〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験におけ る除外基準は、血清クレアチニン値男性 1.3 mg/dL、女性 1.2 mg/dL 以上であった。〕
- 2) 本剤投与中は定期的に,高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR,血清クレアチニン値等)を確認し,腎機能の悪化が認められた場合には,投与の中止や減量を行うこと。
- (7)本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。(「4.副作用」の項参照)
- (8)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等,糖尿病類似の症状(腎性糖尿,甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (9) 本剤の適用においては, あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法, 運動療法を十分に行うこと。
- (10) 本剤投与中は,血糖,尿糖を定期的に検査し,薬剤の効果を確かめ,本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (11) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (12) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- (13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全 性は検討されていない。
- (14) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介 した血糖降下作用を有している。両剤を併用した 際の臨床試験成績はなく,有効性及び安全性は確 認されていない。

3.相互作用

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

併用注意 (併用に注意すること)

3.相互作用

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)

併用注意(併用に注意すること)

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

	方法				因子
日子	が併酸スとドいう剤時る重注照にシ起あ影検にとな」にシ起あ影検にとな」は下こる剤査に与中。基のり一寸ョををよを止「本項り」があるは、のは、のののでは、のののでは、のののでは、のののでは、のののでは、ののののでは、ののののでは、ののののでは、ののののでは、ののののでは、のののでは、のののでは、のののでは、のののでは、のののでは、のののでは、のでは、	腎 機 メ 排 と か る こ い で ら れ て い さ ら れ て い さ ら れ て い さ ら れ て い さ ら か か か か か か か か か か か か か か か か か か	糖スウα-ダ剤ビドチン速ス促GLP-1 加州のでは、アルングー グ系ア系効リ進列に対し、ア東ゾ薬型ン剤・1・動物のでは、アルゼ・ア薬ゾ薬型ン剤・1・動物のでは、アルゼ・ア・カリ剤イ分・受薬阻・リット では、アル・シ害・イ・ジ・ン泌・容・害・ン	糖をは現るすル速分ン用のるれ低軽ホ効泌スを(要「照み阻よ認はブる原併低すのるホ効泌スすりおら血減ニ型促り検慎な副)グ害りめシドこ病用血お供とルイ進ン場クれ薬のるウン剤製す基本用 コと血れ糖糖薬る症そ重特レス又剤低増あにスめ、アリはのこり、注の ダ併症場は投場状れに特レス又剤低増あにスめ、アリはのこり、注の ダ併症場は投本合をが投い、アリはと血加るよクス剤、ンイ減と「意項 一用状合な与剤に発あ与ス剤、ンイ焼と「意項 一用状合な与剤に発あ与ス剤、ンイ焼と「意項 一用状合な与剤に発あ与ス剤、ンイ併糖すこるをル速分ン量。重」、参 ぜにがにくす剤に発あり、	糖とよ下強血スすが
腎毒性の強 い抗生物質 ゲンタマイ シン等	併酸スとす剤時止切う用アをがるの的すなこにシ起あ場投減な置り一す併はを・建るのとなる処と、		血用るβ-より剤とでは、 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	左記薬剤を本剤を 併用する場合には、 血糖降下作さるには増強によいでする。 糖が低下のではもれがあの他患察した。 がら投与すること。	左記薬剤と のり無糖が増 のりに を がある。
利尿作用を 有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害 剤等	脱酸スとない。 脱酸スとない。 にシドーすとの。 にシドーすとの。 にシドーすが、 がは、 がは、 をおがい。 がは、 を力し、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもは、 でもいいが、 のもいでもし、 でもいいが、 のもいでもできない。 でいいでものでは、 でいいでものできない。 でいいでものでは、 でいいでものでは、 でいいでものでは、 でいいでものでは、 でいいでものでは、 でいいでは、 でいいでものでは、 でいいでは、 でいなでは、 でいいでは、 でいいでは、 でいなでは、 でいいいでは、 でいいでは、 でいいいでは、 でいいでは、 でいいでは、	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。	- - - - - - - - - - - - - - - - - - -	左記薬するには、減弱を が開発を が開発を が開発を が開発を が開発を がいる。 がい。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がし。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がいる。 がい。 がいる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がし。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がしる。 がし。 がしる。 がし。 がし。 がし。 がしる。 がし。 がしる。 がし。 がし。 がしる。 がし。 がしる。 がしる。 がし。 がしる。 がし。 がし。 がし。 がし。 がしる。 がし。 をし。 をし。 をし。 をし。 をし。 をし。 をし。 をし。	左のり作されがある。
血糖降用 種を増削 糖尿が 糖尿が ボスルド ボスルド ボスル ボスル ボスル ボスル ボスル ボスル ボスル ボスル	低起ながれ糖者分がこれをします。 他をしするののをしずいのであるのがでしまれるのができるスレイン はいい はい	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適切 お観察を行うこと。(「薬物動態」の項参照)	機序不明

		del —			
	ビグアナイ	剤又はインス			
	ド系薬剤	リン製剤と併			
	インスリン	用する場合, 低			
	製剤	血糖のリスク			
	チアゾリジ	が増加するお			
	ン系薬剤	それがある。低			
	α-グルコシ	血糖のリスク			
	ダーゼ阻害	を軽減するた			
	剎	め, スルホニル			
	SGLT2 阻害	ウレア剤又は			
	剤	インスリン製			
	速効型イン	剤の減量を検			
	. —	/// ///			
	スリン分泌	討すること。			
	促進剤	(「1.慎重投			
	GLP-1 受容	与」,「2.重要な			
	体作動薬等	基本的注意」,			
	β-遮断剤	「4.副作用」の			
	サリチル酸	項参照)			
	剤	低血糖症状が			
	MAO 阻害	認められた場			
	剤	合には通常シ			
	フィブラー	ョ糖を投与す			
	ト系薬剤等	るが, α-グルコ			
		シダーゼ阻害			<u> </u>
	たん白同化	剤との併用時	機序は不明であ		
	ホルモン剤		る。		
		はブドウ糖を			
		投与すること。			
	血糖降下作	血糖値が上昇	血糖降下作用の		
	用を減弱す	してコントロ	減弱による。		
	る薬剤	ール不良にな			
	アドレナリ	るおそれがあ			
	ン	る。血糖値,そ			
	副腎皮質ホ	の他患者の状			
	ルモン	態を十分に観			
	甲状腺ホル	察しながら投			
	モン				
		与すること。			
	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				
	ピラジナミ		機序は不明であ		
	ド		る。		
	イソニアジ		イソニアジドに		
	ド		よる炭水化物代		
			謝阻害が考えら		
			れている。		
	有機カチオ	併用によりメ	尿細管輸送系を		
	ン輸送系を	トホルミン又	めぐる競合的な		
	介して腎排	は相手薬剤の	阻害作用による		
	泄される薬	血中濃度が上	メトホルミン又		
	剤	昇し,作用が増	は相手薬剤の血		
	シメチジン	強するおそれ	中濃度上昇が考		
		がある。	えられている。		
		観察を十分に	/C 340 C (30)		
		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			
I		こと。		 	

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

機序は不明であ

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された 241 例中,48 例 (19.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 7 例 (2.9%)、アミラーゼ増加 6 例 (2.5%)、下痢 5 例 (2.1%)、悪心 4 例 (1.7%) 等であった。(承認時までの集計)以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

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

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

- 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)
- 4) 低血糖 (頻度不明): 低血糖症があらわれることがある。

スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。(「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」の項参照)

- 5) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛,脱力感, CK (CPK) 上昇,血中及び尿中ミオグロビン上昇 を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあ るので,このような場合には投与を中止し,適切 な処置を行うこと。
- 6) 急性膵炎 (頻度不明):急性膵炎があらわれる ことがあるので、観察を十分に行い、持続的な激

4.副作用

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」

(1) 重大な副作用

I) 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)

- 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)
- 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)
- 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。

しい腹痛,嘔吐等の異常が認められた場合には投 与を中止し,適切な処置を行うこと。(「2.重要な 基本的注意」の項参照)

- 7) 腸閉塞(頻度不明):腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「1.慎重投与」の項参照)
- 8) 間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 類天疱瘡(頻度不明): 類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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。

(2) その他の副作用

				(<u>2</u>) C		
	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 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	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, 療, 寒感, 水感, 水 水 り り り り り り り り り り り り り り り り り	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) 症こと。	E状があらわれた場合には投 ^す	与を中止する
代謝及 び栄養 障害	ケトーシ ス,カリウ ム増加,ビ タミン B ₁₂ 減少 ^{注2)}	_	乳酸増加, 尿酸増加			

筋骨格 系障害	筋肉痛 ^{注1)}	_	関節痛	
皮膚障	湿疹,発	_	多汗症	
害	疹, そう痒 症, 蕁麻			
	疹,皮膚剥			
	脱, 水疱			
その他	けん怠感 ^{注1)} , 浮腫	空腹	無力症,	
	一, 浮胆		CRP 増加, CK(CPK)	
			-MB 増加,	
			CK (CPK)	
			増加, 体重増加, 悪寒	
注 1) 胃	腸症状、けん	怠感,筋肉痛 [。]		
		あることもあ		
ること。	# 		mT .l 10 .l.	
	朋使用によりと ことがある。	ジタミン B ₁₂ の!	吸収不良があ	
5.高齢者・				5.高齢者への投与
		肝機能等が低		一般に高齢者では生理機能が低下しているので、
		状を起こしや		副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら
	*は乳酸アシー の点に注意す	ドーシスを起こ ること。	_ してすいの	慎重に投与すること。
. ,		。 方,投与中は定	期的に,特に	
		な場合にはよ		
		など十分に観		
		トホルミンは ま尿中に排泄さ		
		酸の代謝能が		
		等患者の状態		
		検討すること。 アシドーシス:		
		アンドーンへ であることが		
剤投与の	適否をより慎	重に判断する	こと。	
		ン値が正常範[
		際の腎機能が R 等も考慮し		
	を観察するこ		(, 吳重に心	
	産婦,授乳婦			6.妊婦,産婦,授乳婦等への投与
		いる可能性の		(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に
		n実験(ラット メトホルミン	の胎児への移	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。
		また、動物実		[妊娠中の投与に関する安全性は確立していな
		形作用が報告		い。また,動物実験(ラット)で胎児への移行が
」) また, い。]	妊婦は乳酸フ	アシドーシスを	を起こしやす	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
	 中の婦人には	は投与すること	を避け、やむ	(2) 授乳中の婦人には反子することを避り、やむ を得ず投与する場合には授乳を中止させること。
を得ず投	与する場合は	授乳を中止さ	せること。〔動	[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告さ
		ビルダグリプ		れている。]
ポルミン る。〕	か乳汁中へ移	行することが	報告されてい	
7.小児等·	への投与			7.小児等への投与
		, 乳児, 幼児		低出生体重児,新生児,乳児,幼児又は小児に対
する安全 8.過量投-		いない(使用)	経験がない)。	する安全性は確立していない。(使用経験がない)
	•	ドーシスが起	ころことがあ	_
		酸アシドーシス		
		を対象とした		
		おいて、以下る。ビルダグ		
		る。ヒルタク 覚,発熱,浮		
		600 倍以上),600		
手足の浮	腫,CK(CPK)増加,AST	(GOT) 増加,	
		ン増加等が認		
 しい症状	.双い快宜灯見	はビルダグリ	ノリン奴牙甲	

止後に回復した。

処置:過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。乳酸アシドーシスが認められた場合は、アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。なお、ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

- (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/日以上の用量で,四肢,耳及び尾部等の皮膚病変(5 mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱,20 mg/kg/日以上で落屑,痂皮等,80 mg/kg/日以上で壊死等)が報告されている。

また、カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試験において、20 mg/kg/日以上の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ(LDH, CK (CPK), ALT (GPT) 及び AST (GOT))の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40 mg/kg/日以上の用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。なお、同様の毒性所見は他の動物種(マウス、ラット、イヌ及びウサギ)及びヒトでは報告されていない。

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)

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。

添付文書作 成年月 2016年4月改訂(第2版)

2018年3月改定(第7版)

表 1.7-1 同種同効果品一覧表 (3)

	数二十二间阻间 观术吅
一般的名称	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
	NH NH
	CH₃ • HCI
	H ₂ N N N
	CH.
	OH3
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	/ AIC 区川 —
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
/11/2 /11/2	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。維持量は効果な知恵しながら沈めるが、済営1月500~1500
	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
	ing と 9 る。なお、思有の状態により過且増減 9 る が、 1 日最高投与量は 2,000 mg までとする。
用法・用量に関	一 - 「日 取 同 八 子 重 t x 2,000 mg よ く こ す る。
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には重要をしている。
	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)
AVID.	(1) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起
	こしやすい。〕
	1) 乳酸アシドーシスの既往
	2) 中等度以上の腎機能障害 (腎臓における本剤の
	排泄が減少する。「重要な基本的注意」の項参照〕
I	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。〕
	持続するおそれがある。〕 4) 重度の肝機能障害 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。「重要な基本的注意」の項参照〕

- 5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
- 6) 過度のアルコール摂取者 [肝臓における乳酸の 代謝能が低下する。]
- 7) 脱水症, 脱水状態が懸念される下痢, 嘔吐等の 胃腸障害のある患者
- (2) 重症ケトーシス,糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1 型糖尿病の患者〔輸液,インスリンによる速や かな高血糖の是正が必須である。〕
- (3) 重症感染症,手術前後,重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また,乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- (4) 栄養不良状態,飢餓状態,衰弱状態,脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (6)本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過 敏症の既往歴のある患者

使用上の注意

- 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)次に掲げる状態の患者
- (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (2) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
- (3) 軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
- (4) 軽度~中等度の肝機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
- (5) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (7)「相互作用」(1) に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (8)他の糖尿病用薬を投与中の患者[「相互作用」, 「重大な副作用」の項参照]

2.重要な基本的注意

- (1)まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
- 1) 過度のアルコール摂取を避けること。[「禁忌」の項参照]
- 2) 発熱,下痢,嘔吐,食事摂取不良等により脱水 状態が懸念される場合には,いったん服用を中止 し,医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕
- 3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕
- (3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。[「相互作用」の項参照]

- (4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。 [「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否 や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

[国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3 mg/dL, 女性 1.2 mg/dL 以上、小児では血清クレアチニン値 1.0 mg/dL 超であった(「臨床成績」の項参照)。]

- 2) 本剤投与中は定期的に, 高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR, 血清クレアチニン値等)を確認し, 腎機能の悪化が認められた場合には, 投与の中止や減量を行うこと。
- (5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「臨床成績」の項参照]
- (6) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。
- (7)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等,糖尿病類似の症状(腎性糖尿,甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (8)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法,運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (9) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、 尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、 本剤を 3~4 ヵ月投与しても効果が不十分な場合 には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (10) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

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]

併用注意 (併用に注意すること)

(1)	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険 因子
	ヨド造影剤	併乳一こあヨ剤検場剤一止〔用酸シする。一を査合の時す重にアスこ ド用をは投的る要よシをと 造い行,与にこなりド起が 影てう本を中。基	腎低剤がる考で、機し排下とらる。が本泄すがれ

本的注意」の	
腎毒性の併用により	
強い抗生 乳酸アシド	
物質 ーシスを起	
剤の投与を	
一時的に減 量・中止する	
単、工工りる など適切な	
処置を行う	
こと。	作用
	する
薬剤 ーシスを起 薬剤	によ
	本液量
	少し状態
れた場合にしたな	
は、本剤の投しとがる 与を中止し、	ある 。
一	
を行うこと。	
「「重要な基」	
本的注意」の 項参照]	
(2) 血糖降下作用を増強する薬剤	
	によ
	糖降用の
)11 4>
スルホニ スルホニル	
ルウレア ウレア剤併 剤 用時に低血	
速効型イ 糖のリスク	
レスリン「が増加する」	
分泌促進 おそれがあ 薬 る。	
α-グルコシ 患者の状態	
ダーゼ阻しを十分観察	
害剤 しながら投 チアゾリ 与する。低血	
ジン系薬 糖症状が認	
剤 められた場	
DPP-4 阻害 合には, 通常 剤 はショ糖を	
GLP-1 受容 投与し, α-グ	
体作動薬 ルコシダー	
SGLT2 阻 ゼ阻害剤(ア 害剤 カルボース,	
たん白同 ボグリボー 機序	下明。
化ホルモス、ミグリト	
ン剤	チル
	の血
	下作
	考え てい
	ζν.
β 遮断剤 β 遮り	斤作用
	りア
プロプラ によ	
プロプラ によ ノロール ドレ	ナリカ

	モノアミン酸化酵素阻害剤).h.ah. or +48-401	か復せがれモン素にン分糖制らるらをる考でノ酸阻よス泌新がれ。の遅こえるア化害るリ進生考て回らとら。ミ酵剤イン,抑えい
(3) [血糖降下作用を	-減弱する薬剤	
	アドレナリン	併血用るる患をし与 に降減と の分がこ よ下弱が 状観らと との分がこ	アリるの抑の促ス泌考てドン末糖制糖進り抑えいレに梢利肝新イン制らる・ナよで用で生ン分がれ
	副腎皮質ホルモン		副ホにで生がれて 野ルよの促考さいる で生がれている。
	甲状腺ホルモン		甲ル糖般しをせえい腺ン謝作糖動とれないなるらる。
	卵胞 ホルモン		卵モ耐変血昇作めいおに能せをせがれいはを、上る認て
	利尿剤		利よウにン分下らる。 駅るムよス泌がれ。 でリ失イン低えい
			機序不明。
,	ミド イソニア ジド		イソニア ジドによ る炭水化

	ニコチン酸		物害らる。二酸血作用 対表 て チよ上が ひる昇考
	フェノチアジン系		えられて いる。 フェノチ アジン系
	薬剤		薬るリ抑かドン考てにン分副のナ離ら、はス泌腎アリがれる。
(4)	シン ドラバ テビル デ グ ・	本濃し強れ観にに剤るにこ剤度作すが察行応をな投とのが用るるをいじ減ど与し上がおる。十必て量慎す中昇増そ 分要本す重る	こ薬臓機ン(阻に剤がれえいれ剤でカ輸CC害りの阻るらるらののチ送T2作,排害とれの腎有オ系)用本泄さ考て
4 司 化	H	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

4.副作用

本剤の承認時までの臨床試験において, 成人では 640 例中 409 例 (63.9%), 小児では 37 例中 19 例 (51.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認め られた。主な副作用は成人では下痢(40.9%),悪 心 (15.2%), 食欲不振 (12.3%), 腹痛 (10.5%) 等, 小児では下痢(29.7%), 悪心(18.9%), 腹痛 (10.8%) 等であった。(承認時)

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)にお いて, 1219 例中 66 例 (5.4%) に臨床検査値異常 を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 (1.3%) 等であった。(再審査終了時) (1) 重大な副作用^{注 1)}

1) 乳酸アシドーシス (頻度不明)

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

2) 低血糖 (1~5%未満)

低血糖があらわれることがあるので, 患者の状態 を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期 症状:脱力感,高度の空腹感,発汗等)が認めら れた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシ ダーゼ阻害剤(アカルボース,ボグリボース,ミ グリトール) との併用により低血糖症状が認めら れた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「臨床成 績」の項参照〕

3) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛,脱力感,CK (CPK) 上昇,血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので,このような場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用^{注1)}

次のような副作用が認められた場合には、必要に 応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%	1~5%未	1%未満	頻 度
	以上	満		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,白血球增加,好酸球增加,白血球 增加,白血球減少	血 板 少
過 症 3)			発疹, 瘙痒	
肝臓		肝機能異 常		
腎臓			BUN 上昇, クレアチニ ン上昇	
代謝異常		乳酸上昇	CK (CPK) 上昇, 血中カ リウム上昇, 血 中 尿 酸 増 加	ケース
その 他			かった ・全 ²⁾ 、 ・全 ²⁾ 、 ・大全 ²⁾ 、 ・大全 ²⁾ 、 ・大生 ²⁾ 、 ・大生 ²⁾ 、 ・大生 ²⁾ 、 ・大生 ²⁾ 、 ・大学、 ・大 ・大学、 ・大学、 ・大学、 ・大学、 ・大学、 ・大学、 ・大学、 ・大学、 ・大学 ・大学 ・大 ・大 ・大 ・大 ・大 ・大 ・大 ・大 ・大 ・大	筋肉 痛 ²⁾

注 1) 頻度は本剤の国内臨床試験及び特定使用成 績調査(長期使用に関する調査)の集計結果によ る。

注 2) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注3) 発現した場合は投与を中止すること。

注 4) 長期使用によりビタミン B_{12} の吸収不良があらわれることがある。

5.高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に 慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機 能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎 重に投与すること。[本剤はほとんど代謝されず、 未変化体のまま尿中に排泄される(「薬物動態」の 項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能 が低下する。]
- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500 mg を超える用量の使用経験は限られている。〕
- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であって も,年齢によっては実際の腎機能が低下している ことがあるので, eGFR 等も考慮して, 慎重に患 者の状態を観察すること。

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。〕

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。

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。

9.適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用 するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意

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

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)	1	2

- 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) 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($0.80\sim1.25$)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 $100 \, \mathrm{mg}$, $1 \, \mathrm{H} \, 2$ 回投与で治療中の血糖コントロールが不十分な日本人 $2 \, \mathrm{型糖尿病患者に対し}$,プラセボを比較対照としてメトホルミン $250 \, \mathrm{mg}$ 又は $500 \, \mathrm{mg}$ を $1 \, \mathrm{H} \, 2$ 回 $24 \, \mathrm{週間上乗せ投与した}$ 。

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。

(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。

1.8.2. 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 <math>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HD1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。

1.8.3. 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						
警告		メトグルコ錠の添付文書						
	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	に合わせて設定した。						
	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	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), (3), (4) について						
(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	はスイニー錠及びメトグ						
	歴のある患者	ルコ錠の添付文書に合わ						
(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。]	せて設定した。						
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	(2), (5), (6) について						
	泄が減少する。「重要な基本的注意」の項参照]	はメトグルコ錠の添付文						
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	書に合わせて設定した。						
	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)								
	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)								
(-)	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							
<i>t</i> -1 - PT	乳婦等への投与」の項参照]							
	上の注意	(1) (2) (7) (2) (2)						
	6投与(次の患者には慎重に投与すること)	(1), (2), (7), (8), (9)						
	掲げる患者又は状態	についてはメトグルコ錠の近けてまた。						
(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	の添付文書に合わせて設						
(2)	る。「重要な基本的注意」の項参照]	定した。						
(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	(3), (4), (5) について						
(2)	それがある。「重要な基本的注意」の項参照] 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	(3), (4), (5) について はスイニー錠及びメトグ						
(3)	スルホニルリレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はイー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	ルコ錠の添付文書に合わ						
	クが増加するおそれがある。「重要な基本的注意」、「相互作	ルコ蜒の旅行又書に合わ せて設定した。						
	カが増加するねてれがある。「里安な基本的任息」、「相互作」 用」、「副作用」の項参照]	とて以近した。						
(4)	用」、「創作用」の頃参照」 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足「低血糖を起こすお	(6)についてはスイニー						
(4)	个規則な良事核取, 良事核取重の不足 [似血糖を起こりね それがある。]	錠の添付文書に合わせて						
(5)	激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]	 数定した。						
$\begin{array}{ c c } \hline (6) \\ \hline \end{array}$	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	以心 した。						
(6)	がある。「重大な副作用」の項参照]							
<u></u>	M-allan 単人は町IF四」が気参照」							

	11 E 1 - 12 - 12 (-12)	-n -l-10 10
	使用上の注意(案)	設定根拠
(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	要な基本的注意	(1), (2), (14) につい
(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	てはスイニー錠の添付文
	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	書に合わせて設定した。
	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	(3), (4), (5), (6), (7)
	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	についてはメトグルコ錠
	るため, スルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進	の添付文書に合わせて設
	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	定した。
	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	(8), (9), (10), (11),
	用」の項参照	(12) についてはスイニ
(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	一錠及びメトグルコ錠の
_/	で、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた	添付文書に合わせて設定
	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	した。
	ること。「「重大な副作用」の項参照	20
(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	(13) については、本剤
(5)	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	と他の糖尿病用薬の併用
	指導すること。	における安全性は検討さ
1)	過度のアルコール摂取を避けること。[「禁忌」の項参照]	れていないことから設定
2)	発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念	した。
	される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談する	0,0
	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	
(1)	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	
(5)	2.2	
	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	
	世が減少し、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	
1/	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]	
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	
	恒寺)を確認し、肯機能の悪化が認められた場合には、技与の中止や減量を行うこと。	
Ц	オツT単で側里で11 丿して。	

		 使用上の注意(案)		設定根拠
(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	1507C 1500C
		性があるので、本剤投与中は		
(-)		と。[「高齢者への投与」の項		
(8)		と断が確立した患者に対してのる は 京い 似による 特性代用党 ことは		
		『病以外にも耐糖能異常・尿糖 (腎性糖尿,甲状腺機能異常等)		
		(育性始然,中仏脉機能共吊寺) [留意すること。	アを有りる疾患が	
(9)		- 田思りること。 月はあらかじめ糖尿病治療の基	基本である食事療	
		法を十分に行った上で効果が		
	り考慮する		. , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
(10)		ラ中は, 血糖を定期的に検査す		
		温察し、常に投与継続の必要性		
		剤を2~3カ月投与しても効果		
(11)		i切と考えられる治療への変更る 続中に,投与の必要がなくなる		
(11)		の不養生、感染症の合併等に、		
		不十分となる場合があるので、		
	糖值,感	染症の有無等に留意の上、常に		
		択等に注意すること。		
(12)		状を起こすことがあるので、		
	の連転等ること。	に従事している患者に投与する	るときには汪意す	
(13)	-	の糖尿病用薬の併用における気	左全性は検討され	
(13)	不用と他ていない。		文主 江(る)疾門で40	
(14)	-	。 効成分であるアナグリプチンと	CGLP-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	
		。両剤を併用した際の臨床試験	験成績はなく,有	
a let T		安全性は確認されていない。		
3.相互		は主に腎臓から未変化体又は作	と針枷しして批判	相互作用についてはスイ
		は能動的な尿細管分泌の関与		- 一
		/はほとんど代謝されず, 未変/		定した。
,		裏物動態」の項参照]) <u>_</u> 0 100
		こ注意すること)		
	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ョネセスト	腎機能が低下	
		スを起こすことがある。ヨー ド造影剤を用いて検査を行	し、メトホルミンの排泄が低下	
		う場合には、本剤の投与を一	することが考え	
		時的に中止すること。[「重要	られている。	
		な基本的注意」の項参照]		
	生の強い抗	併用により乳酸アシドーシ	1	
生物質		スを起こすことがある。併用		
	タマイシン	する場合は本剤の投与を一		
等		時的に減量・中止するなど適		
利尼人	作用を有す	□切な処置を行うこと。 - 脱水により乳酸アシドーシ	利尿作用を有す	
る薬剤			利尿作用を有り る薬剤により,	
利尿剤		症状があらわれた場合には、	体液量が減少し	
	2 阻害剤	本剤の投与を中止し、適切な	脱水状態になる	
等		処置を行うこと。[「重要な基	ことがある。	
		本的注意」の項参照]		

	 使用上の注意(案)		設定根拠
糖尿病用薬 スルホニル が ア剤 α-グルコシダーゼ阻下剤 ジンス剤 3 型型インス剤 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	糖場では、 病用に、 が、 が、 が、 が、 が、 が、 に、 で、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、	糖尿病用薬との併用に用作作の増加を用いた。 は は は は は は が は が は が ま な な な な な な な な な な な な な な な な な な	pper Police part of Police
血糖降下作用を 増強する薬剤 β-遮断薬 サリアミ薬 サノア 軽素イブ マネ ア で で で で で で で で で の で の の の の の の の の	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 下 下 下 下 下 下 下 下 下 下 下 下 下	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。	
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 腎臓での輸送系 (OCT2)阻害作 用により、排 ルミンれる が阻害されて が阻害されて る。	

1.8. 添付文書(案)				
使用上の注意 (案) ジゴキシン アナグリプチンとの併用に 機序不明 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]	設定根拠			
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]	国内臨床試験成績に基づき設定した。			
(1) 重大な副作用 1) 乳酸アシドーシス(頻度不明):乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇,乳酸/ピルビン酸比の上昇,血液 pH の低下等を示す)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼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は、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。と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、ブリカモ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、ブリカモな処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「加速などの場合には、ブリカーを投口である。」「「「重要な基本的注意」、「加速などのようには、1000円である。」「「「関重などの分別である」、「「重要な基本的注意」、「加速などの分別では、1000円である。」「「関重などの分別である」、「加速などの分別である。」「「は重なり、「重要な基本的注意」、「重要な基本的注意」、「加速などの分別である。」「「関連などの分別である。」「「関連などの分別である。」「「関連などの分別である」によりないます。」 「「関連などの人間である」によりないがある。」 「「関連などの人間である。」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「関連などの人間である」 「「「関連などの人間である」」 「「「「関連などの人間である」」 「「「関連などの人間である」 「「「関連などの人間である」 「「「関連などの人間である」」 「「「関連などの人間である」」 「「「「「「「「」」」 「「「」」」 「「「」」 「「」」 「「」」	 (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。 (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。 (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。 			
「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

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

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

処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]

こと。「「重要な基本的注意」の項参照]

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。

		使用上の注意	(案)	設定根拠
, , –	の他の副		たけ 公亜によい 海阜 払	
		用が認められた場合で な処置を行うこと。	こは、必要に応じ、減量、投	
	1~5% 未満	1%未満	頻度不明	(2)については国内臨床 試験成績とスイニー錠及
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	びメトグルコ錠の添付文書に基づき設定した。
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,ケトー 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,白血球数增加,好酸球数增加,白血球数減少,血小板数減少	
その			便潜血陽性,鼻咽頭炎,浮	
他			腫,CK(CPK)上昇,尿中血陽性,蜂巣炎,腎嚢胞,倦怠感 $^{\pm 1}$),空腹感,動悸,脱力感,発汗,ビタミン \mathbf{B}_{12} 減少 $^{\pm 3}$),筋肉痛 $^{\pm 1}$)	
注 2) 注 3) 表	だであるこ E状があら	ともあるので注意すっわれた場合には投与	=	
高齢者 [*] 脱水症 [*] 起こし [*] 1) 本 変	大を起こし やすいので 本剤の投与 など十分に	機能, 肝機能等が低 しやすい。これらのも で, 以下の点に注意 開始前, 投与中は気 場合にはより頻回に 観察しながら慎重に	三期的に、特に慎重な経過観 二腎機能や肝機能を確認する 二投与すること。[メトホルミ	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
2) 管 ぞ で 3) 血 て	。また、 が機能を脱った。 が多いたが多いた は実際の は実際の	肝機能の低下により 記水症状等患者の状態 計すること。特に7 スが多く報告されて とめ、本剤投与の適否 イチニン値が正常範囲	変化体のまま尿中に排泄されり乳酸の代謝能が低下する。] 以に十分注意して投与の中止5歳以上の高齢者では、乳酸こおり、予後も不良であることり慎重に判断すること。 個内であっても、年齢によったることがあるので、eGFR で態を観察すること。	
6.妊婦,	産婦, 授	受乳婦等への投与)ある婦人には投与しないこ	6 についてはスイニー錠 及びメトグルコ錠の添付

使用上の注意 (案)	設定根拠
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。] (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。]	文書に合わせて設定した。
7.小児等への投与低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)	7 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。
8.過量投与 症状:メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起こることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照) 処置:アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等),輸液 (強制利尿),血液透析等の適切な処置を行う。	8 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。
9.適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9 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。
 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 200,600,2000 mg/kg/日(2000 	(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。
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。	(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。

1.8.4. 添付文書(案)

添付文書(案)を次頁に添付した。

XXXX 年 XX 月作成(第 1 版)

■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^{注)}

外アナ®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)

承認番号		配合	淀 LD	XXXXXXXXXXXX
		配合组	淀 HD	XXXXXXXXXXXX
薬	価	収	載	XXXX 年 XX 月
眼	恚		**	YYYY 在 YY 目

873969

日本標準商品分類番号

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

	表		1	Ę		側面
外形	Sc 125)		D		
識別コード	長径(mm)	短	径(mm)	厚さ(m	m)	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

	表		裹		側面	
外形	Sc 150		H			
識別コード	長径(mm)	短	径(mm)	厚さ(m	m)	重量(mg)
Sc150	18.2		7.7 6.4			710
		Mile	44 50 50			

■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
- (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

■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]

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 ので本剤の投与は滴さない。]
- (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
外アナ配合錠 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、クロスポビド ン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、黄色三二酸化 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。

- (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膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (3)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」の項参昭]
- 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。
- (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ので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]
- (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
- (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)

併用注意(併用に注)	思りる LC/	
薬剤名等		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	腎機能が低下
	起こすことがある。ヨード造影	し、メトホルミン
	剤を用いて検査を行う場合に	の排泄が低下
	は、本剤の投与を一時的に中	することが考え
	止すること。[「重要な基本的注	られている。
	意」の項参照]	
腎毒性の強い抗生	併用により乳酸アシドーシスを	
物質	起こすことがある。併用する場	
ゲンタマイシン等	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	脱水により乳酸アシドーシスを	利尿作用を有
剤	起こすことがある。脱水症状が	する薬剤によ
利尿剤	あらわれた場合には、本剤の	り、体液量が減
SGLT2 阻害剤等	投与を中止し、適切な処置を行	少し脱水状態
	うこと。[「重要な基本的注意」	になることがあ
	の項参照]	る。
糖尿病用薬	糖尿病用薬と本剤を併用する	糖尿病用薬と
スルホニルウレア	場合には、低血糖症状を発現	の併用により血
剤	するおそれがあるので、慎重に	
α-グルコシダーゼ	投与すること。特に、スルホニ	増強され、低血
阻害剤	ルウレア剤、速効型インスリン	糖のリスクが増
チアゾリジン系薬	分泌促進剤又はインスリン製	加するおそれ
剤	剤と併用する場合、低血糖のリ	がある。
速効型インスリン	スクが増加するおそれがある。	
分泌促進剤	これらの薬剤による低血糖のリ	
GLP-1 受容体作動	スクを軽減するため、スルホニ	
薬	ルウレア剤、速効型インスリン	
SGLT2 阻害剤	分泌促進剤又はインスリン製	
インスリン製剤等	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。	
	左記薬剤と本剤を併用する場	
強する薬剤	合には、血糖降下作用の増強	
β−遮断薬	によりさらに血糖が低下するお	
サリチル酸製剤	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	がある。
阻害薬	がら投与すること。	
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	
弱する薬剤	合には、血糖降下作用の減弱	
アドレナリン	により血糖が上昇するおそれ	
副腎皮質ホルモン	があるので、血糖値その他患	
甲状腺ホルモン	者の状態を十分観察しながら	かある。
卵胞ホルモン	投与すること。	
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		
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
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]	

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) **陽閉塞**(頻度不明): 陽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	下痢	不快感、消	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	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、 腎嚢胞
代謝異 常	乳酸上昇、 血中尿酸上 昇	血中カリウム上昇、ケトーシス
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

- 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 シスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本 剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- 3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [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こることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照)

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

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

- (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

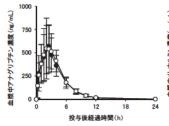
倍以上又は 140 倍以上であった。なお、マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。

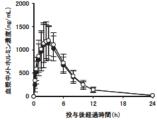
■薬物動態■

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。





── 本剤HD ── 単剤併用 (平均値±標準偏差, n=30)

アナグリプチン **外ホルミン** 本剤 HD 単剤併用 本剤 HD 単剤併用 709±215 1360±350 1270±427 C_{max}(ng/mL) 778±261 2840±397 2720±473 8930±1940 8450±2130 AUC_{0-24h}(ng·h/mL) $T_{max}(h)$ 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

平均值土標準偏差、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 AUC₀₋₂₄₆ 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[16c]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) (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比は、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 $100~\mu$ g/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、 $10~\mu$ g/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るとの報告がある。

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 ⁵⁾。
- (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) (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 33.8 μg/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 $400mg^{\pm 4}$ を単回経口投与したときの、アナグリプチンの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められた。

	軽度	中等度	重度	末期
_	1.40	1.15	1.25	1.41
C _{max}	(0.96~2.03)	(0.79~1.68)	(0.85~1.82)	(0.97~2.06)
ALIC	1.65	1.76	2.70	3.22
AUC _{0-∞}	(1.22~2.25)	(1.28~2.43)	(1.99~3.66)	(2.37~4.38)
	0.75	0.71	0.76	0.89
t _{1/2}	(0.50~1.11)	(0.47~1.08)	(0.51~1.13)	(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 $400mg^{3.6}$ を単回経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 、AU $C_{0-\infty}$ 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: $0.78\sim1.48)$ 、 $1.17(0.93\sim1.47)$ 及び $0.71(0.48\sim1.04)$ 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 AUC₀₋₂₅ 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	アナグリプチン	幾何平均値の比 併用投与時/単独投与時 [90%信頼区間]				
投与量	投与量	アナグリ	Jプチン	併月	用薬	
		C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}	
ミグリトール 15)	100mg	0.42	0.77	1.14	1.27	
50mg	1日2回、3日間	[0.38~	[0.72~	[1.05~	[1.16~	
1日3回、3日間	1日2回(3日间	0.46]	0.82]	1.24]	1.39]	
グリベンクラミド 16)注5)	400mg ^{注 4)}	1.01	0.95	1.44	1.07 注6)	
5mg	1日1回、6日間	[0.91~	[0.93~	[1.26~	[0.98~	
単回投与		1.13]	0.98]	1.64]	1.16]	
プロベネシド 17)	100mg	1.54	1.81			
1000mg	単回投与	[1.23~	[1.65~	-	-	
1日2回、4日間	平凹权子	1.93]	1.98]			
ジゴキシン 18)注5)	400mg ^{注 4)}			1.49	1.18	
0.25mg	1日1回、5日間	-	-	[1.39~	[1.13~	
1日1回、定常状態		n):± 5) •		1.60]	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 $^{23)}$ 。 パンデタニブとの併用により、メトホルミンの C_{max} が 50%上昇し、AUC $_{0-\infty}$ 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 AUC₀ 。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。

		HbA1c(%)						
投与群	[主要評価項目]							
	投与前值	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***					
A+M250 (n=41)	7.74±0.71	-0.43±0.63	[-0.93~-0.33]					
M500 (n=41)	7.73±0.81	0.30±0.54	-0.83***					
A+M500 (n=82)	7.79±0.81	-0.53±0.67	[-1.07~-0.59]					

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:平均値士標準偏差(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来のとおりであった。

世時における相末は「女のとおうでめった。									
		HbA1 [主要評							
投与群	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%(平均値士標準偏差、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ペプチジルペプチダーゼ-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ポリペプチド(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 20。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(IC_{so} 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

1)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。

2)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。

外ホルミン塩酸塩

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 る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-[(2S)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl]amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide

分子式: C₁₉H₂₅N₇O₂ 分子量: 383.45

荷造式:

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)

外ホルミン塩酸塩

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

化学名:1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式: C,H,,N,·HCI

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

■包装■

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)

■捷文要主■

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

2)(株)三和化学研究所 社内資料(生物学的同等性試験)

3)(株)三和化学研究所 社内資料(食事の影響試験)

4)(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パランス)

5)(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)

6)(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)

7)Pentikäinen PJ, et al: Eur J Clin Pharmacol 16(3): 195, 1979

8)(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)

9)(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)

10)(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)

11)Kimura N, et al : Drug Metab Pharmacokinet 20(5) : 379, 2005

12)(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)

13)(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)

14)(株)三和化学研究所 社内資料(アナグリプチン第Ⅱ相試験)

15)(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)

16)(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)

17)(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シドの薬物相互作用)

18)(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)

19)(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)

20)(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ゾンの薬物相 互作用)

21)(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)

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

23)Song IH, et al : J Acquir Immune Defic Syndr 72(4): 400, 2016

24)Johansson S, et al : Clin Pharmacokinet 53(9): 837, 2014

25)(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)

26)(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)

27)Drucker DJ, et al : Lancet 368(9548) : 1696, 2006

28)Vilsbøll T. et al : J Clin Endocrinol Metab 88(1) : 220, 2003

29)(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)

30)(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)

31)(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)

32)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も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 名古屋市東区東外堀町 35 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
\mathbf{H}	~

1. 9.	一般的名称に係る文書	 	 	٠.	 	 	 ٠.	 ٠.			 ٠.		 ٠.		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

1. 10.	毒薬・	劇薬等の指定審査資料のまとめ・・・・・・・・・・・・・・・ 3
		表
表 1	1. 10–1	

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

		1	. 10	毋木	<i>陈</i>] 宋 寸 • 7] □	た 田 旦 貝 付 切 よ こ 切				
化学名・別名										
構造式										
効能・効果	2型	2型糖尿病								
	たた	Ĕυ,	アナ	グリプチン	及びメトホ	ルミン塩酸塩の併用による	る治療が適切と判			
	断さ	れる	場合	に限る						
用法・用量	通常	7,成/	人にじ	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			
						朝夕に経口投与する。	Č			
劇薬等の指定	Ŭ									
市販名及び	メト	アナ	配合	·錠 LD : 1 釒	定中アナグリ	プチン 100 mg 及び「日」	局」メトホルミン			
有効成分・分量				g含有		, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,				
11773/4423					定中アナグリ	プチン 100 mg 及び「日」	局」メトホルミン			
				g含有	~ , , , , ,					
毒性					一錠申請時	CTD 1.10 より引用)				
H-1-1				性試験	»,C 1 µ⊓ ··· 1					
				投与経路	概	略の致死量(mg/kg)				
				経口	192	>2000				
	フ	ラット 静脈内				500~1000				
	イヌ			経口		>1000				
		サル		経口		>1000				
					•					
	• 反	復投	与毒	性試験						
	動	投	投	投与量	無毒性量					
	物	与	与	仅子里 (mg/kg	無母性里 (mg/kg	土か証	■			
	種	期	経	(IIIg/kg /目)	(mg/kg /日)	主な所見				
	1=	間	路	7 11 7	7 11 7					
						≥600 mg/kg/日:摂水量↑,				
						↑, 血中総コレステロー/				
						重量↑, 甲状腺濾胞上皮脂 2000 mg/kg/日: 体重増加打				
	ラ	4	経	200,		過性),縮瞳,尿量·尿中	叫削,			
	ツ	週		600,	200	尿浸透圧↓,血中尿素窒素				
	 -	120		2000		$F \cdot Ca \uparrow$, Na · K · Cl \downarrow ,				
						胞化, 甲状腺·腎重量↑,				
						肥大,精巣精細管上皮変性				
						内細胞残屑				
						300 mg/kg/日:縮瞳,嘔吐				
	イ	4	経	30, 100,	100	潜血反応陽性、心拍数・C				
	ヌ	週	П	300	100	↑, 血液中好酸球比率↑,				
						に好酸球増加, 腎髄質単核	亥坏浸潤			

					≥60 mg/kg/日:胃粘膜病変(びらん,限局性出
サル	4 週	経口	60, 200, 600	♂:60 ♀:<60	血, リンパ球/好中球浸潤, 粘膜上皮再生) ≥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 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尿細管 出現, 肉芽腫, 以上死亡例), 心筋変性・心外膜下単核球浸潤(以上死亡例), 食道の好中球 浸潤・結腸の好中球・単核球浸潤
ラット	13 週	経口	100, 400, 2000	100	≥400 mg/kg/日:尿量↑,尿中 Na・K・CI 排泄量↑又は↓,赤血球数・ヘモグロビン量↓,脾臟髄外造血亢進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・CI↓,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・肝臓へモジデリン沈着,甲状腺重量↑,甲状腺濾胞上皮肥大,腎重量↓,精巣精細管萎縮・空胞化(精巣・精囊重量↓,精巣精細管萎縮・空胞化,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)
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↑

			タビューフ	ォーム第 10 版よ	り引用)
* 早凹欠	步毒性試験 動物種	(経口仅分)	性別	概略の致死量	
マウス	******		87	1920 mg/kg	
. 921			우 - 7		
ラット			₹ 7	1730 mg/kg 1000 mg/kg	
ウサギ			37		
(ニュージ	ーランドホワ	7イト種)	우	100 mg/kg	
イヌ (ビー	グル)		₹ 7	889 mg/kg 281 mg/kg	
) - (+U15			7		
イヌ(雑種			우	500 mg/kg	
サル(アカ	ゲザル)		우	693.75 mg/kg	
• 反復投 <i>¹</i>	5毒性試験				
動物種	投与期間 投与方法	投与量 (mg/kg/	無毒性量	主な	毒性所見
		日)		2000 11500 7	/ 🗆
マウス (雌雄,	90 日間 混餌投与	$500, 1000, 2000 \rightarrow 1500$	_	2000→1500 mg/k (雄) 体重増加:	g/日: 量の低値及び体重減
各 9 例/	1201110	(投与 3 週		少, 摂餌量減少	
群)		~)		し(雌)血中グル: 胞	コース高値,卵巣嚢
マウス	52 週	150, 450,	450	150 mg/kg: 死亡	(雄1例)
(雄雌,	混餌投与	1500	mg/kg/∃	450 mg/kg: 死亡	(雌 2 例)
各群 42 例 /群)					(雄1例,雌2例), R細管の嚢胞状拡張,
7.HT7				尿細管上皮の空間	
ラット	90 日間	300, 600,	_		::体重增加抑制, 摂
(雄雌 各群 10 例	混餌投与	900		餌量の低値(雄) 値	, 血中グルコース高
/群)				600 mg/kg/目以上	::腎相対重量の増加
					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	52 週間	150, 300,	150	150 mg/kg/日以上	::アルブミン・総蛋
(雄雌 各群 20 例	混餌投与	600, 900	mg/kg/ 日 未満	白の低値 600 mg/kg/日以上	::体重增加抑制,削
/群)			八八川町	痩の発生頻度の5	
	0 0 MH PP		4.50	900 mg/kg/ ∃ : A	/G 比の低値(雌)
ラット (雌	99 週間 混餌投与	150, 900	150 mg/kg/ ⊟	150 mg/kg/日以上 度の増加	::卵巣嚢胞の発生頻
10 例/群)	加州人丁		未満	900 mg/kg/日:体	重增加抑制, 削瘦,
				子宮嚢胞, 副腎 の増加	皮質斑点の発生頻度
ラット	6か月	120, 300,	雄:		::体重増加抑制(雌)
(雄雌 各 15 例/	混餌投与	600, 900	300 mg/kg/ ∃		:: 円背位, 体重増加 グルコース高値 (雄)
群)			mg/kg/ ロ 雌:		細管上皮の空胞化の
			120	程度の増加 (雌)	
			mg/kg/∃	<u> </u>	

日以上: 円背位, 血中グル直, 子宮壁の肥厚又は硬点結節及び子宮膨満(雌), 計重量の高値(雄) 日以上: 体重増加抑制, 子リープ(雌) 日以上: 肝臓の相対重量の甲状腺・心臓・脾臓, 腎精巣, 精嚢及び子宮の相高値, 子宮内膜腺の扁平上壁生頻度増加(雌)
日以上:流涎 /日以上:死亡又は切迫殺 /g/日の全例,100 mg/kg/日 , 嘔吐,眼脂,軟便,下痢 (50,100 mg/kg/日) > g/kg/日:脳の血管壁肥厚, 球体メサンギウム細胞肥 の類にが変われる。 対類洞への多核白血球浸潤 日:脳の神経細胞壊死及び をの反応(核濃縮又は肥大) は切迫殺例(100,150 mg/kg/ mg/kg/日:歩行失調,四肢 行動,種々の反射の抑制の が水腫,大脳回平坦化,心 引の糜爛及び潰瘍,消化管 日血球浸潤及びうっ血,髄 の方っ血,腎髄質の赤色化 日:体重減少
日:重度の流涎を伴った間(雄1例) 日以上:流涎,嘔吐,下痢, 真及び子宮の相対重量の減 日:死亡又は切迫殺(雄1 別) は切迫殺例> 近,粘液性下痢,嘔吐,歩 長戦,間代性痙攣,体重の 管病変及び変性性病変・腎 本メサンギウム細胞の肥 がにおける血管壁肥厚や変 別)
日以上:流涎,下痢又は軟 宮便,嘔吐,食欲減退,行 に便,嘔吐,食欲減退,行 日:死亡又は切迫殺(雌雄 脱毛及び円背位,体重の減 別の雄1例), (雌),肝細胞空胞化(雄), ノパ節のリンパ系-網内系 (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(臨床権	倹査値異常を含む	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	2		
	便秘	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	ージョン 20.0		
会社	株式会社三和化学研究	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

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.b. 製剤(メトアナ配合錠,錠剤) 3.2.b.1. 製剤及び処方(メトアナ配合錠,錠剤)

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

3.2.b.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	奉	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	_	_	_	_	I	I

3.2.b.3. 製造(メトアナ配合錠,錠剤) 3.2.b.3.1. 製造者(メトアナ配合錠,錠剤)

添付資料 番号	試験番号	ハイトを	暑	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	_	_	_	-	I	I

3.5.b.3.2. 製造処方 (メトアナ配合錠, 錠剤)

	タイトル	奉	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
製造処	製造処方(メトアナ配合錠,錠剤)	株式会社 三和化学研究所	-	_	I	1	1	I

3.2.b.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	試驗番号	タイトル	来	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	_	-	I	_	I	ı

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)

51 1117	
申請電子 データ 提出有無	I
評価/ 参考	Ι
掲載誌	1
報種類 (国内/ 海外)	Ι
試験実施場所	_
試験実施期間	_
暑	株式会社 三和化学研究所
タイトル	重要工程及び重要中間体の管理 (メ トアナ配合錠,錠剤)
試験番号	-
孫付資料 番号	3.2.P.3.4

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)

申請電子 データ 提出有無	_
評価/ 参考	-
掲載誌	I
報種類 (国内/ 海外)	_
試験実施場所	Ι
 試験実施期間	ı
素者	株式会社 三和化学研究所
タイトル	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)
試験番号	Ι
添付資料 番号	3.2.P.3.5

1.12. 添付資料一覧

3.2.b.4. 添加剤の管理(メトアナ配合錠, 錠剤) 3.2.b.4.1. 規格及び試験方法(メトアナ配合錠, 錠剤)

	ならばって								
添付資料 番号	試験番号	タイトル	素	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	ı	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	ı	_	1	ı	_	I

3.2.P.4.2. 試験方法(分析方法)(メトアナ配合錠、錠剤)

に対対として	3. 2. 「. 4. Z. 品も過失ノ」/ <u>ム (ノ か ノ ノ 自し 可</u> 以	邺 、						
試験番号	タイトル	奉	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
UHE √⊓	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	-	_	ı	_	1	I

錠剤) 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,

統付資料 番号	試驗番号	ルイトを	是	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	申請電子データーデータ提出有無
3.2.P.4.3	I	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	ı		I	_	I	ı

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)

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

ヒト又は動物起源の添加剤(メトアナ配合錠、錠剤) 3. 2. P. 4. 5.

	申請電子 データ 提出有無	_
	評価/ 参考	-
	掲載誌	_
	報種類 (国内/ 海外)	_
	試験実施場所	_
	試験実施期間	_
IO I 3/4', 3/4', I''	暑	株式会社 三和化学研究所
	タイトル	ヒト又は動物起源の添加剤(メトア ナ配合錠, 錠剤)
	試験番号	ı
	然付資料 番号	3.2.P.4.5

3.2.b.4.6. 新規添加剤 (メトアナ配合館) 鈴剤)

0.4.1.0	キークル がんしゃ								
添付資料 番号	試験番号	ハイトを	***	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	_	_	Ι	_	Ι	I

3.2.b.5. 製剤の管理 (メトアナ配合錠, 錠剤) 3.2.b.5.1. 規格及び試験方法 (メトアナ配合錠.

節剤)

添付資料 試験番号 対験番号 計験実施期間 試験実施場所 報種類 海外) 報報報 海外) 報報報 等均 報報報 海外) 報報報 本社会社 高の706 日本的資料 政定 本社会社 本社会社 会社		グロログ		//						
規格及び試験方法 (メトアナ配合) 株式会社 (シリンの規格及び試験方法) 上の記述 上の記述<	統付資料 番号	試験番号	タイトル	奉	拖期	拖場	報種類 (国内/ 海外)	ચ	評価/ 参考	清電 バーク 出有
SK-1501 (HD) の規格及び試験方法 株式会社 20 年 月 日 本式会社 目 日 三和化学研究所 20 年 月 日 三和化学研究所 目 三和化学研究所 20 年 月 日 三和化学研究所 目 三和化学研究所 国内 社内資料 評価 SK-1501 (LD) の規格及び試験方法の言和化学研究所 20 年 月 日 三和化学研究所 4 月 日 三和化学研究所 20 年 月 日 三和化学研究所 4 月 日 三和化学研究所 30 年 月 日 三和 日 三和 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日	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 和化学研究	-	l	_	_	_	ı
SK-1501 (LD) の規格及び試験方法の 株式会社 20 年 月 1 1 20 年 月 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	3.2.P.5.1-1	00705	SK-1501 (HD) の規格及び試験方 の設定	株式会社 和化学研	年月日年	株式会 和化学	国内		評価	兼
	3.2.P.5.1-2	00706	SK-1501 (LD) の規格及び試験方設定	株式会社 和化学研究	年 月 年 月	株式会社 和化学研究	国内	社内資料	評価	無

1.12. 孫付資料一覧

3.2. b. 5.2. 試験方法(分析方法)(メトアナ配合錠,錠剤)

	していくでき		\\\						
添付資料 番号	試驗番号	タイトル	素者	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	1	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	1	_	_	_	I	I
3.2.P.5.2-1		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	業
3.2.P.5.2-2	90200	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	

30P53 計器方法(分析方法)のパコポーション(メトアナ型介統 統智)

3. 2. P. 5. 3.	試験万法	3.2.P.5.3. 試験万法(分朴万法)のパリテーション(ョン(メトアナ配合錠,	E,錠剤)					
添付資料番号	試驗番号	タイトル	奉	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	_	_	_	_	I	-
3.2.P.5.3-1	00705	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	半

3.2.P.5.4. ロット分析 (メトアナ配合錠, 錠剤)

然付資料 番号	試験番号	タイトル	奉	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	申請電子データー提出有無
3.2.P.5.4	ı	ロット分析 (メトアナ配合錠, 錠剤)	株式会社 三和化学研究所		_	I		ı	I
3.2.P.5.4-1	00705	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	澌
3.2.P.5.4-2	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) バ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	半
3.2.P.5.4-3	90200	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	澌

節剤)
トアナ配合館
7
不結婚の特件
5.5
3. 2. P. 5. 5.
3

	小、 熊		
	申請電子 データ 提出有無	Ι	
	評価/ 参考	I	
	紹載話	_	
	報種類 (国内/ 海外)	_	
	試験実施場所	_	
	試験実施期間	_	
	暑	株式会社 三和化学研究所	
0. 2.1.0.0. ・1 小七1分0~1寸1工 (~・1・7) 目し口 3年, 9年月17	タイトル	不純物の特性(メトアナ配合錠,錠 剤)	
· 1・4年729~.	試験番号	Ι	
0. 2. 1 . 0. 0.	添付資料 番号	3.2.P.5.5	

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)

\vdash	データ ゲータ 提出有無	I
1	計 %	
	Á/ 掲載誌)	
報種	易所 (国内/ 海外)	-
	試験実施場所	l
	試験実施期間	I
	奉	株式会社 三和化学研究所
	タイトル	規格及び試験方法の妥当性(メトア ナ配合錠,錠剤)
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	試驗番号	I
	※付資本 番号	3.2.P.5.6

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	試驗番号	タイトル	来	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	I	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	ı	ı	I	ı	I	ı

3.5.b.7. 容器及び施栓系(メトアナ配合錠,錠剤)

	1 (1								
統付資料 番号	試験番号	タイトル	暑	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	I	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			I	_	I	I

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	ı	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	I	I	I	I	I	ı

		自己 11 12 12 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11	ニイドコレチッパカルグル						
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,	(メトアナ配合錠	:, 錠剤)					
添付資料 番号	試験番号	ルイトル	押	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	I	Ι	_	-	_	I

3.2.P.8.3. 安定性データ (メトアナ配合錠, 錠剤)

申請電子 データ 提出有無	_	亊	亊	羰	羰	戦	無	羰	羰	羰	亊
評価/ 参考	Ι	計価	評価	計不価	計和	評価	評価	評価	評価	評価	計価
掲載誌	I	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料	社内資料
報種類 (国内/ 海外)	-	国内	国内	国内	国内	国	国内	国内	国内	国内	国
試験実施場所	_	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所
試験実施期間	I	20 年 月 日~ 20 年 月 日	20 年 月 日~ 20 年 月 日	20 年 月 日~ 20 年 月 日	20 年 月 日~ 20 年 月 日	20 年月 日~ 8統中	20 年 月 日~ 継続中	20 年 月 日~ 継続中	20 年 月 日~日 ※ 第 日~	20 年 月 日~ 20 年 月 日	20 年 月 日~ 20 年 月 日
星	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所
タイトル	安定性データ(メトアナ配合錠,錠 剤)	SK-1501 (LD) の加速試験 [PTP+アルミピロー (100 錠包装)]	SK-1501 (HD) の加速試験 [PTP+アルミピロー (100 錠包装)]	SK-1501(LD) の加速試験(バラ包装)	SK-1501 (HD) の加速試験 (バラ包装)	SK-1501 (LD) の長期保存試験 [PTP+アルミピロー (100錠包装)]	SK-1501 (HD) の長期保存試験 [PTP+アルミピロー (100錠包装)]	SK-1501 (LD) の長期保存試験 (バラ 包装)	SK-1501 (HD) の長期保存試験 (バラ包装)	SK-1501 (LD) の光安定性試験	00960 SK-1501 (HD) の光安定性試験
試験番号		00712	00713	00714	00715	00718	00719	00720	00721	65600	09600
添付資料 番号	3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3-10

- 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。

第4部 4.2. 試験報告書 該当資料なし。

4.3. 炒化入駅	と悪		<u>-</u>						
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	T	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.	1	ſ	海外	Eur J Endocrinol. 2008;158(6):773- 84.	I	ſ
4.3-2	T	Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus.	Lee AJ.		ſ	海外	Pharmacotherapy. 1996;16(3):327-51.	Ι	ſ
4.3-3	T	Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴ C]anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans.	Furuta S, Smart C, Hackett A, Benning R, Warrington S.	1	ſ	海外	Xenobiotica. 2013;43(5):432- 42.	I	I
4.3-4	I	Clinical pharmacokinetics of metformin.	Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al.	-	ſ	海外	Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):81-98.	I	ſ
4.3-5	-	Drug-induced gastrointestinal disorders.	Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson	_	I	海外	Frontline Gastroenterol. 2014;5(1):49-57.	I	I
4.3-6	I	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,		ı	海外	J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3213-8.	I	I
4.3-7	I	Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome.		I	I	海外	Hum Reprod. 2006;21:457-65.	Ι	I

第5部 5.2. 全臨床試験一覧表

· · · ·	一 エログレーション・ファント	1							
派付資料 番号	試験番号	タイトル	暑	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	_	_	_	_	_	I

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

		` -	3: 3: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 1:							
添付資料 番号	試験番号		タイトル	奉	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	M0003 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	半

5.3.1.2. 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

	たい コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コン・コ		I						
統付資料 番号	試験番号	タイトル	奉	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	計価	単

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	奉	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	62800	SK-1501 (LD) (溶出試験)	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 20 年 月	~ ш	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	半
5.3.1.3-2	00524	SK-1501 (HD) 験 (溶出試験)	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 20 年 月	~ =	株式会社 三和化学研究所	国内	社内資料	評価	₩

5.3.1.4. 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

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

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	試驗番号	タイトル	星星	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	DP1005	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	日本, 単施設	国内	社内資料	評価	兼

5.3.3.5. ポピュレーションPK試験報告書 該当資料なし。

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	奉	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JII相試験 メトホルミン塩 酸塩に対するアナグリプチン上乗せ 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	計価	巣
5.3.5.1-2	AM1002	SK-1501第Ⅲ相試験 アナグリプチン AM1002 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	計価	巣
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	與和株式会社	20 年 月 日~ 20 年 月 日	日本, 計28施設	国内	社内資料	参考	半
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~	米国, インド, 計57施設	英	社内資料	参 机	半
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 売	巣

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. 市販後の使用経験に関する報告書 該当資料なし。

537 串老データー腎患及7%症例討錄

	掲載誌評価/ 参考申請電子 データ 提出有無	社内資料 — — —	社内資料 — — —	社内資料 — — —	社内資料 — — —	社内資料 一 一
	報種類 (国内/ 海外)	— 社	— 社	— 社	— 社	—
	試験実施期間 試験実施場所	-	_	-	-	-
	著者試験	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所	株式会社 三和化学研究所
5.3.1. 患者アーター寛表及ひ近例記録	タイトル	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	副作用が観察された症例の一覧表	重篤な有害事象が観察された症例の 一覧表	臨床検査値異常変動が観察された症 例の一覧表	臨床検査値の変動を適切に示した図
ゴアーター	試験番号	I	_	-	I	-
5.3.1. 患を	添付資料 番号	5.3.7.1	5.3.7.2	5.3.7.3	5.3.7.4	5.3.7.5

5.4. 参考文献

至く こん・・・	É								
添付資料 番号	試験番号	タイトル	星星	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	1	Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care.	Schernthaner G.	1	1	海外	Diabet Med. 2010;27(7):739- 43.	ı	I
5.4-2	1:	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.	1	1	海外	Curr Med Res Opin. 2011;27(6): 1157-68.	T	Į.
5.4-3	l	Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a TE.	Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE.	l	l	海外	Ann Pharmacother. 2010;44(5):791-9.	I	I