

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

選択的DPP-4阻害薬/チアゾリジン系薬配合剤  
－2型糖尿病治療剤－

# リオベル<sup>®</sup> 配合錠LD

# リオベル<sup>®</sup> 配合錠HD

LIOVEL<sup>®</sup> Combination Tablets LD & HD

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アログリプチンとして25mg及びピオグリタゾンとして15mg又は30mg含有
一般名	和名：アログリプチン安息香酸塩 (JAN) ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) 洋名：Alogliptin Benzoate (JAN) Pioglitazone Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 発売年月日：2011年9月20日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.takedamed.com/">http://www.takedamed.com/</a>

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完するする情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1

## II. 名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名 .....	2
1-2 洋 名 .....	2
1-3 名称の由来 .....	2
2. 一 般 名	
2-1 和 名(命名法) .....	2
2-2 洋 名(命名法) .....	2
2-3 ス テ ム .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	2
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名(命名法) .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS登録番号 .....	3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状 .....	4
1-2 溶 解 性 .....	4
1-3 吸 湿 性 .....	5
1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 .....	5
1-5 酸塩基解離定数 .....	5
1-6 分配係数 .....	6
1-7 その他の主な示性値 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	7
3. 有効成分の確認試験法 .....	7
4. 有効成分の定量法 .....	7

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	8
1-2 製剤の物性	8
1-3 識別コード	8
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	8
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分(活性成分)の含量	8
2-2 添加物	8
2-3 その他	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
14. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	11
3-2 臨床効果	12
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	13
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	13
3-5 検証的試験	14
3-6 治療的使用	15

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	16
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序 .....	16
2-2 薬効を裏付ける試験成績 .....	18
2-3 作用発現時間・持続時間 .....	27

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度 .....	28
1-2 最高血中濃度到達時間 .....	28
1-3 臨床試験で確認された血中濃度 .....	28
1-4 中毒域 .....	33
1-5 食事・併用薬の影響 .....	33
1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 .....	34
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル .....	34
2-2 吸収速度定数 .....	34
2-3 バイオアベイラビリティ .....	34
2-4 消失速度定数 .....	34
2-5 クリアランス .....	34
2-6 分布容積 .....	34
2-7 血漿蛋白結合率 .....	35
3. 吸 収 .....	35
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性 .....	36
4-2 血液-胎盤関門通過性 .....	36
4-3 乳汁への移行性 .....	38
4-4 髄液への移行性 .....	39
4-5 その他の組織への移行性 .....	40
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路 .....	42
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 .....	43
5-3 初回通過効果の有無及びその割合 .....	43
5-4 代謝物の活性の有無及び比率 .....	44
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	44

6. 排 泄	
6-1 排泄部位及び経路	44
6-2 排泄率	45
6-3 排泄速度	45
7. 透析等による除去率	45

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	47
5. 慎重投与内容とその理由	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	47
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	49
7-2 併用注意とその理由	49
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	50
8-2 重大な副作用と初期症状	50
8-3 その他の副作用	52
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	53
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	53
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	54
9. 高齢者への投与	54
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	54
11. 小児等への投与	54
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
13. 過量投与	54
14. 適用上の注意	54
15. その他の注意	55
16. そ の 他	55

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	56
1-2 副次的薬理試験	56
1-3 安全性薬理試験	56
1-4 その他の薬理試験	56

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	56
2-2 反復投与毒性試験	57
2-3 生殖発生毒性試験	59
2-4 その他の特殊毒性	60

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	63
2. 有効期間又は使用期限	63
3. 貯法・保存条件	63
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	63
4-2 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	63
5. 承認条件等	63
6. 包装	63
7. 容器の材質	63
8. 同一成分・同効薬	64
9. 国際誕生年月日	64
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	64
11. 薬価基準収載年月日	64
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	64
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
14. 再審査期間	64
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	64
16. 各種コード	64
17. 保険給付上の注意	64

## XI. 文献

1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	66

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	67

## XIII. 備考

その他の関連資料	69
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

---

本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩とインスリン抵抗性改善剤であるピオグリタゾン塩酸塩との配合剤である。

アログリプチン安息香酸塩はTakeda San Diego, Inc(現 武田カリフォルニア株式会社)が創薬したDPP-4阻害薬であり、インスリン分泌を促進するグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)の分解を抑制することにより血糖降下作用を示す。一方、ピオグリタゾン塩酸塩は核内受容体であるPPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)- $\gamma$ に特異的に結合し、その転写活性化作用を亢進させインスリン抵抗性を改善することにより血糖降下作用を示す。

アログリプチン安息香酸塩錠(ネシーナ錠)は2010年4月に、ピオグリタゾン塩酸塩錠(アクトス錠)は1999年9月にいずれも2型糖尿病治療薬として承認され、臨床で使用されている。また、食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン薬を使用し効果不十分な2型糖尿病に対するアログリプチン安息香酸塩の併用療法について2010年8月に効能・効果が追加された(ネシーナ錠)。

本剤はアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を配合錠にすることにより、各単剤による併用療法と比べ服用する薬剤の錠数を減少させることを目指して開発され、2011年7月に製造販売承認を得た。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

---

(1) 選択性が高いDPP-4阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩とインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン塩酸塩との配合剤である。

(2) 糖尿病の主要な病態である、インスリン抵抗性及びインスリン分泌不全を改善することで血糖値を低下させる。

(3) ピオグリタゾン単独療法で効果不十分例に対し、優れた血糖改善作用を示した。HbA1cを約1%低下させるとともに、空腹時血糖値及び食後の血糖値を有意に改善した。

[ピオグリタゾン効果不十分例への追加投与(併用)試験]

(4) リオベル配合錠の用法・用量は1日1回1錠であり、各単剤による併用療法と比べて服薬する製剤の種類・錠数が減少する。

(5) 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、アログリプチンとして25mg及びピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回併用投与された165例中の42例(25.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

なお、上記の試験あるいはアログリプチン安息香酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩の各薬剤の試験・調査又は自発報告で認められている重大な副作用として、心不全の増悪あるいは発症、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、間質性肺炎、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、腸閉塞、類天疱瘡、胃潰瘍の再燃がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名 \_\_\_\_\_

#### 1-1 和 名 \_\_\_\_\_

リオベル<sup>®</sup> 配合錠LD

リオベル<sup>®</sup> 配合錠HD

#### 1-2 洋 名 \_\_\_\_\_

LIOVEL<sup>®</sup> Combination Tablets LD

LIOVEL<sup>®</sup> Combination Tablets HD

#### 1-3 名称の由来 \_\_\_\_\_

LIO<sub>n</sub>(ライオン)のように力強く、noVEL(新しい・画期的)な薬剤である。

### 2. 一般名 \_\_\_\_\_

#### 2-1 和 名(命名法) \_\_\_\_\_

アログリプチン安息香酸塩(JAN)

ピオグリタゾン塩酸塩(JAN)

#### 2-2 洋 名(命名法) \_\_\_\_\_

Alogliptin Benzoate(JAN)、alogliptin(INN)

Pioglitazone Hydrochloride(JAN)、pioglitazone(INN)

#### 2-3 ス テ ム \_\_\_\_\_

アログリプチン安息香酸塩

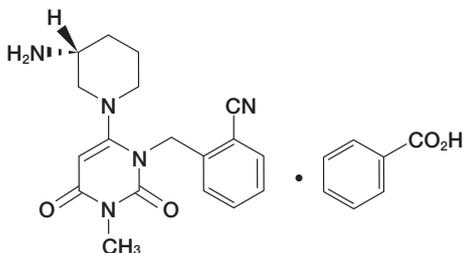
DPP-4阻害薬：-gliptin

ピオグリタゾン塩酸塩

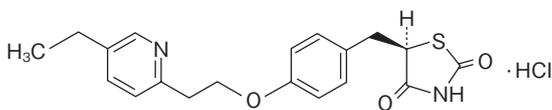
チアゾリジン系薬：-glitazone

### 3. 構造式又は示性式 \_\_\_\_\_

アログリプチン安息香酸塩



ピオグリタゾン塩酸塩



及び鏡像異性体

#### 4. 分子式及び分子量

---

	分子式	分子量
アログリプチン安息香酸塩	: $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$	461.51
ピオグリタゾン塩酸塩	: $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$	392.90

#### 5. 化学名(命名法)

---

アログリプチン安息香酸塩

2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzotrile monobenzoate (IUPAC)

ピオグリタゾン塩酸塩

(5*RS*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride (IUPAC)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

---

開発コード : SYR-322-4833

#### 7. CAS登録番号

---

アログリプチン安息香酸塩 : 850649-62-6

850649-61-5 (Alogliptin)

ピオグリタゾン塩酸塩 : 112529-15-4

111025-46-8 (Pioglitazone)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### 1-1 外観・性状

アログリプチン安息香酸塩

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(武田薬品・研究所)

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

##### 1-2 溶解性

アログリプチン安息香酸塩

本品はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

###### ■各種溶媒に対する溶解度(25℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)	溶解性の表現
ジメチルスルホキシド	92.7	やや溶けやすい
水	19.2	やや溶けにくい
メタノール	28.6	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	4.2	溶けにくい
エタノール(99.5)	4.1	溶けにくい
アセトニトリル	1.5	溶けにくい
2-プロパノール	1.2	溶けにくい
1-オクタノール	0.6	極めて溶けにくい
酢酸イソプロピル	0.4	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.07	ほとんど溶けない
トルエン	0.05	ほとんど溶けない

###### ■各種pH溶液に対する溶解度(25℃)

pH	緩衝液	溶解度(mg/mL)
—	0.1mol/L 塩酸	51.9
—	0.1mol/L 水酸化ナトリウム	49.6
3.0	Britton Robinson 緩衝液	26.1
5.0	Britton Robinson 緩衝液	21.8
7.0	Britton Robinson 緩衝液	21.3
9.0	Britton Robinson 緩衝液	23.2
11.0	Britton Robinson 緩衝液	27.3

(武田薬品・研究所)

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は*N, N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解度(20℃)

溶媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	11	やや溶けやすい
メタノール	11 ~ 13	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	165 ~ 175	溶けにくい
クロロホルム	289 ~ 301	溶けにくい
アセトニトリル	908 ~ 1150	極めて溶けにくい
水	> 10000	ほとんど溶けない

日局・通則による

■各種pH溶液に対する溶解度(20℃)

pH*	溶解度(mg/mL)	溶解後のpH
1.1	6.7	1.0
2.0	0.42	1.9
3.3	0.014	3.2
5.0	0.00026	4.9
7.0	0.000093	6.9
9.1	0.010	9.0
11.1	0.13	10.2
13.0	17	11.2

\* pH 1.1 : 0.1mol/L HCl、pH2.0 ~ 11.1 : Britton-Robinson 緩衝液、pH13.0 : 0.1mol/L NaOH

(武田薬品・研究所)

1-3 吸湿性

アログリプチン安息香酸塩

25℃・93% RH、14日間保存において、ほとんど重量変化を示さず吸湿性は認められなかった。

ピオグリタゾン塩酸塩

25℃・31% RH、75% RH及び93% RHの条件下に14日間保存したが、重量変化は示さず、吸湿性は認められなかった。

(武田薬品・研究所)

1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

◇融点

アログリプチン安息香酸塩 : 182.5℃

ピオグリタゾン塩酸塩 : 193℃(分解点)

(武田薬品・研究所)

1-5 酸塩基解離定数

アログリプチン安息香酸塩

pKa : 8.5

ピオグリタゾン塩酸塩

pKa<sub>1</sub> : 5.8(ピリジル基)

pKa<sub>2</sub> : 6.4(チアゾリジル基)

(武田薬品・研究所)

## 1-6 分配係数

### アログリプチン安息香酸塩

#### ■1-オクタノールと各種pH水系溶液との分配係数(25℃)

pH	分配係数logP (logCo/Cw)
3.0	- 4.8
4.0	- 3.8
5.0	- 2.8
6.0	- 1.9
6.5	- 1.4
7.0	- 0.9
7.4	- 0.5
8.0	0.0
9.0	0.5
10.0	0.6
11.0	0.6
12.0	0.6

Co/Cw=1-オクタノール層中のアログリプチン濃度/水層中のアログリプチン濃度

(武田薬品・研究所)

### ピオグリタゾン塩酸塩

本品はpH5.0～7.0では有機層に分配され、これより酸性及びアルカリ性領域ではpHの上昇又は低下とともに水層に分配されやすくなる傾向を示した。

#### ■分配係数(20℃)

pH*	分配係数(オクタノール/水)
1.0	0.4
3.0	85
5.0	> 1000
6.0	> 1000
7.0	> 1000
8.0	342
9.0	46
9.9	11

\* pH1.0 : 0.1mol/L HCl、pH3.0～9.9 : Britton-Robinson 緩衝液

(武田薬品・研究所)

## 1-7 その他の主な示性値

### ◇旋光性

#### アログリプチン安息香酸塩

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$  : +13°～+18° (0.25g、ジメチルスルホキシド、25mL、100mm)

(武田薬品・研究所)

#### ピオグリタゾン塩酸塩

本品の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

(日本薬局方)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### アログリプチン安息香酸塩

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ポリエチレン袋(密閉)	60ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	—	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	変化なし
		60℃	—	—	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	93% RH	—	ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	変化なし
	光	—	—	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120万lx・h	変化なし

(武田薬品・研究所)

### ピオグリタゾン塩酸塩

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60% RH	暗 所	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	—	暗 所	無色ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	変化なし
		50℃	—			3ヵ月	変化なし
		60℃	—			3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	75% RH	暗 所	無色ガラス瓶(開栓)	6ヵ月	変化なし
			93% RH			6ヵ月	変化なし
	光	25℃	—	白色蛍光灯(1,000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	60日間	変化なし
キセノンランプ(7万lx)				21時間		変化なし	

(武田薬品・研究所)

## 3. 有効成分の確認試験法

### アログリプチン安息香酸塩

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

### ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」確認試験による。

## 4. 有効成分の定量法

### アログリプチン安息香酸塩

#### 液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

### ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### 1-1 剤形の区別、規格及び性状

	リオベル配合錠LD			リオベル配合錠HD		
剤 形	フィルムコーティング錠					
錠剤の色	微黄色			微黄赤色		
形 状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	8.7			8.7		
厚さ(mm)	約5.0			約5.0		
質量(mg)	約290			約290		

#### 1-2 製剤の物性

#### 1-3 識別コード

配合錠LD：△382

配合錠HD：△383

#### 1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### 2-1 有効成分(活性成分)の含量

配合錠LD：1錠中にアログリプチン安息香酸塩34mg(アログリプチンとして25mg)及びピオグリタゾン塩酸塩16.53mg(ピオグリタゾンとして15mg)を含有する。

配合錠HD：1錠中にアログリプチン安息香酸塩34mg(アログリプチンとして25mg)及びピオグリタゾン塩酸塩33.06mg(ピオグリタゾンとして30mg)を含有する。

#### 2-2 添加物

D-マンニトール、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄(以上全製剤に含有)、三二酸化鉄(リオベル配合錠HDにのみ含有)

#### 2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

配合錠LD及び配合錠HDの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ポリエチレン瓶+乾燥剤	36 ヶ月	変化なし	
				PTP			
加速試験	40℃	75% RH	—	PTP+アルミ袋+紙箱*	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	湿度	25℃	60% RH	—	ガラス瓶(開栓)	3 ヶ月	変化なし
	光	—	—	D65光源 (3,000lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120 万lx・h	変化なし

※追加包装

(武田薬品・研究所)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

(武田薬品・研究所)

7. 溶 出 性

溶出試験法・パドル法

(武田薬品・研究所)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. そ の 他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 2型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾ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ないこと。
- (2) 原則として、以下の場合に、本剤の使用を検討すること。
  - 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25mg)及びピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)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25mg)単剤の治療により効果不十分な場合
  - 3) ピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)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ピオグリタゾン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 中等度以上の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス値が50mL/min未満<sup>\*</sup>)では、排泄の遅延によりアログリプチンの血中濃度が上昇するので本剤は使用せず、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤を併用すること。(【薬物動態】の項参照)  
※クレアチニンクリアランスに相当する血清クレアチニンの換算値：男性では>1.4mg/dL、女性では>1.2 mg/dL(年齢60歳、体重65kgの場合)
- (2) ピオグリタゾン塩酸塩の投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。
- (3) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、高齢者に投与する場合は、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床データパッケージ

相	試験内容	対象	試験デザイン(盲検性)
第Ⅰ相 (国内)	生物学的同等性試験 食事の影響検討試験	健康成人男子	非盲検クロスオーバー
第Ⅱ/Ⅲ相 (国内)	チアゾリジン系薬剤併用 試験	食事療法、運動療法に加えて、ピオ グリタゾン投与しても血糖コント ロールが不十分な2型糖尿病患者	二重盲検無作為割付
	チアゾリジン系薬剤併用 長期継続投与試験	第Ⅱ/Ⅲ相チアゾリジン系薬剤併用試 験を完了した2型糖尿病患者	非盲検

上記試験はすべて評価資料

### 3-2 臨床効果

#### (1) 二重盲検比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)

食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、アログリプチンとして25mgを12週間併用投与(1日1回朝食前)した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであり、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量において、アログリプチン併用投与群は、ピオグリタゾン単独投与群と比べ有意な差が認められた。<sup>1)</sup>

投与群	HbA1c(JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量 <sup>*</sup>	群間差	投与前からの 変化量 <sup>**</sup>	群間差	投与前からの 変化量 <sup>**</sup>	群間差
ピオグリタゾン 単独投与(n=115) <sup>a)</sup>	-0.19 ±0.04	-0.78 <sup>#</sup> [-0.90, -0.66]	-2.4 ±26.8	-16.5 [-22.8, -10.2]	-4.5 ±48.1	-37.0 [-48.6, -25.3]
アログリプチン25mg 併用投与(n=113) <sup>a)</sup>	-0.97 ±0.04		-18.9 ±21.0		-41.5 ±39.3	

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準誤差、※※：平均値±標準偏差

#：p<0.0001、[ ]は両側95%信頼区間、a)：解析対象集団の例数

※、※※：LOCF法(Last observation carried forward法)

#### (2) 長期継続投与試験

上記の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリプチンとして25mgを同一用法にて52週間投与した結果、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量<sup>\*</sup>は-0.65±0.66% (165例、平均値±標準偏差)であり、安定した血糖コントロールが得られた。<sup>2)</sup>

※：LOCF法

#### (3) 製造販売後臨床試験

食事療法、運動療法に加えてアログリプチンとして25mgを投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを16週間併用投与(1日1回朝食前又は朝食後)した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであり、HbA1c(NGSP値)の投与前からの変化量において、ピオグリタゾン15mg併用投与群及び30mg併用投与群は、アログリプチン単独投与群と比べ有意な差が認められた。<sup>38)</sup>

投与群	HbA1c(NGSP値) (%)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量 <sup>*</sup>	群間差	投与前からの 変化量 <sup>**</sup>	群間差
アログリプチン25mg 単独投与(n=69) <sup>a)</sup>	0.00 ±0.08	-	-1.9 ±26.0	-
ピオグリタゾン15mg 併用投与(n=69) <sup>a)</sup>	-0.80 ±0.08	-0.80 <sup>#</sup> [-1.03, -0.57]	-22.5 ±36.5	-20.6 [-31.4, -9.9]
ピオグリタゾン30mg 併用投与(n=72) <sup>a)</sup>	-0.90 ±0.08	-0.90 <sup>#</sup> [-1.13, -0.67]	-31.0 ±26.7	-29.1 [-37.9, -20.3]

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準誤差、※※：平均値±標準偏差

#：p<0.0001、[ ]は両側95%信頼区間、a)：解析対象集団の例数

※、※※：LOCF法

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

---

該当資料なし

3-4 探索的試験：用量反応探索試験

---

該当資料なし

### 3-5 検証的試験

#### (1) 二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えて、ピオグリタゾン投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンにアログリプチン25mgを併用投与したときの有効性及び安全性について、ピオグリタゾン単独投与群を対照として検討する。
試験デザイン	多施設協同、二重盲検、層別無作為割付け、プラセボ対照、並行群間
試験の種類	第Ⅱ/Ⅲ相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えて、ピオグリタゾン投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 治療期開始時まで過去16週間以上、ピオグリタゾンを一定の用量(15mg/日又は30mg/日)で服薬しているもの (2) 対照観察期開始14週後のHbA1c (JDS値)が6.5%以上10.0%未満のもの (3) 対照観察期開始10週後及び対照観察期開始14週後のHbA1cの差が、対照観察期開始10週後のHbA1c値の10.0%以内のもの 等
主な除外基準	(1) 治療期開始時まで過去16週間以内に、ピオグリタゾン以外の糖尿病薬を服用したもの (2) 臨床的に明らかな腎機能障害 [対照観察期開始時及び対照観察期開始14週後のクレアチニンが2mg/dL以上]のあるもの 等
例数	228例
投与方法	対照観察期(16週間)：ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食前に経口投与 治療期(12週間)：ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食前投与に加え、アログリプチンとして25mg又はプラセボを1日1回朝食前に経口投与
主要評価項目	治療期終了時(投与12週目)のHbA1c変化量(治療期終了時-対照観察期終了時)

#### ■ 治療期終了時のHbA1c (JDS値) 変化量 (単位%)

	ピオグリタゾン単独群	アログリプチン25mg併用群
例数	115	113
LS mean±SE	-0.19±0.043	-0.97±0.044
ピオグリタゾン単独群との群間差*	-	-0.78 [-0.901, -0.660]
p値	-	<0.0001

\*：点推定値 [両側95%信頼区間]、p値：対比検定

治療期終了時のHbA1c (JDS値) の変化量(患者背景項目で調整済み)は、アログリプチン25mg併用群で-0.97%及びピオグリタゾン単独群で-0.19%であり、ピオグリタゾン単独群と比較して、有意な差が認められた。また、空腹時血糖値及び食後血糖2時間値の変化量も、ピオグリタゾン単独群と比較して有意な差が認められた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象はピオグリタゾン単独群6.1% (7/115例)、アログリプチン併用群8.8% (10/113例)にみられ、主なものはアログリプチン25mg併用群の浮腫であった。

## (2) 安全性試験

### 長期継続投与試験<sup>2)</sup>

試験の目的	第Ⅱ/Ⅲ相チアゾリジン系薬剤併用試験を完了した被験者を対象に、アログリプチンとピオグリタゾン(15mg/日又は30mg/日)を40週間(第Ⅱ/Ⅲ相チアゾリジン系薬剤併用試験の治験薬投与開始日から起算して52週間)継続して併用投与した際の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験の種類	第Ⅱ/Ⅲ相
対象	第Ⅱ/Ⅲ相チアゾリジン系薬剤併用試験を完了した2型糖尿病患者
例数	165例
投与方法	第Ⅱ/Ⅲ相チアゾリジン系薬剤併用試験の治験期12週時の翌日から、アログリプチンとして25mg、及びピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食前に40週間経口投与
主要評価項目	有害事象
副次的評価項目	各評価時点におけるHbA1c、空腹時血糖 等

最終評価時におけるHbA1c(JDS値)の変化量は $-0.65 \pm 0.66\%$ であった(mean±SD)。

有害事象の発現頻度は89.1% (147/165例)、本剤との因果関係が否定できない有害事象は25.5% (42/165例)であり、主なものは浮腫(3.0%)であった。

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## 3-6 治療的使用

### (1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間中である。

### (2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## Ⅵ：薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4阻害剤)

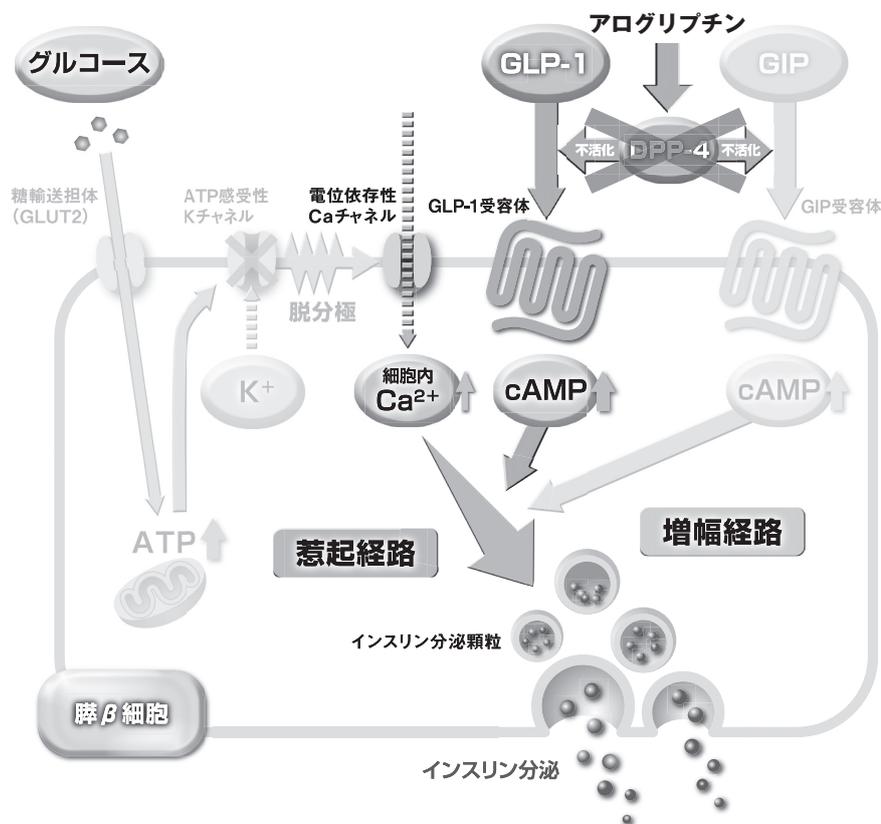
チアゾリジン誘導体

### 2. 薬理作用

#### 2-1 作用部位・作用機序

アログリプチン安息香酸塩

#### ■ 2型糖尿病患者におけるインスリン分泌の障害部位



淡色部：作用の減弱部位を示す。

膵β細胞からのインスリン分泌は、グルコース刺激による「惹起経路」と食事の経口摂取刺激により腸管から分泌される消化管ホルモン“インクレチン(GLP-1、GIP)”による「増幅経路」により調節されている。

2型糖尿病では、惹起経路とGIPによるインスリン分泌が低下している。

[惹起経路] 糖輸送担体を介して細胞内に取り込まれたグルコースから代謝・産生されたATPが、ATP感受性Kチャンネルの閉鎖、細胞膜の脱分極、電位依存性Caチャンネルの開口により細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させ、インスリン分泌を促進する。

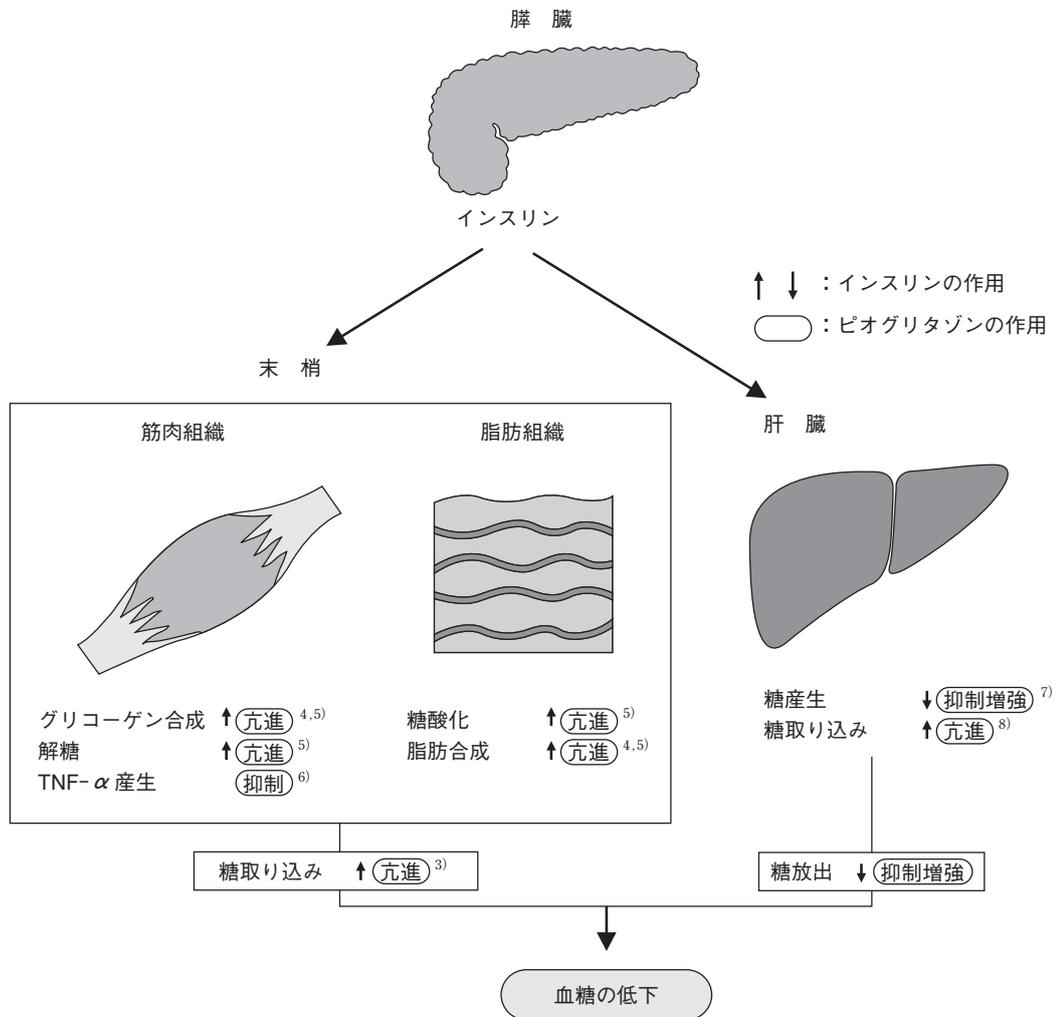
[増幅経路] インクレチンはそれぞれの受容体に結合し、細胞内cAMPを産生・増加させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を増強する。しかしながら、インクレチンは分泌後速やかにジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)によって不活化される。

監修：関西電力病院 院長 清野 裕

## ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾンは末梢(筋肉組織、脂肪組織)及び肝臓におけるインスリン抵抗性を改善することにより、末梢では糖の取り込み及び糖の利用を促進し、肝臓では糖の放出を抑制して血糖を低下させる。

### ■インスリン抵抗性改善作用を示すピオグリタゾンの作用点



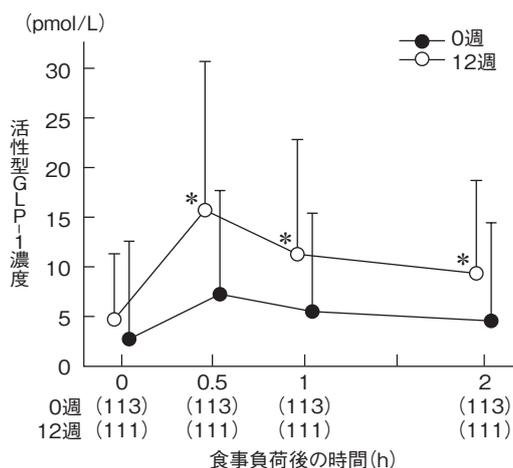
## 2-2 薬効を裏付ける試験成績

### アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩 併用投与

#### (1) 食事負荷試験(2型糖尿病患者)<sup>1)</sup>

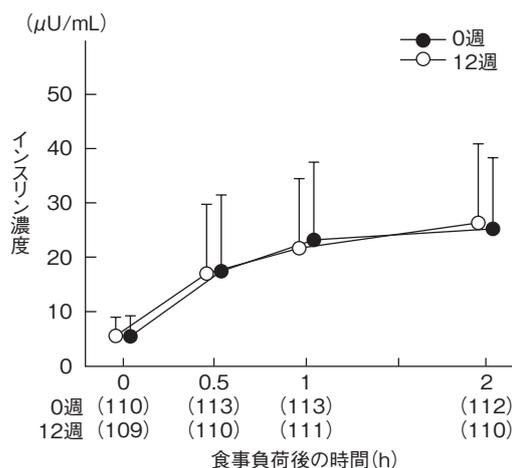
食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に、アログリプチンとして25mgを併用投与したところ、対照観察期終了時点(0週)と比較して治療期終了時(12週)の食事負荷後の活性型グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)濃度は有意に増加し、血糖値は有意に低下した。

#### ■活性型GLP-1濃度の推移



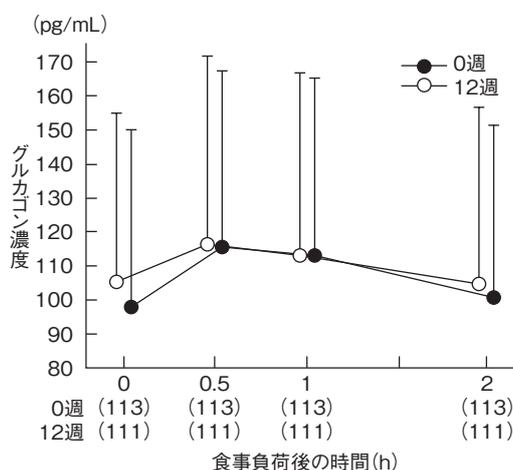
mean±SD、( )例数  
\*有意差あり(vs0週)：投与前後差の両側95%信頼区間が0を含まない場合を有意差ありとした

#### ■インスリン濃度の推移



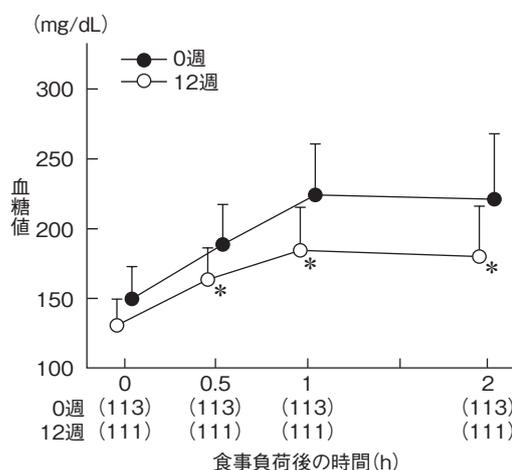
mean±SD、( )例数

#### ■グルカゴン濃度の推移



mean±SD、( )例数

#### ■血糖値の推移



mean±SD、( )例数  
\*有意差あり(vs0週)：投与前後差の両側95%信頼区間が0を含まない場合を有意差ありとした

#### [試験方法]

対象患者：食事療法、運動療法実施に加えて、ピオグリタゾンを投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(113例)

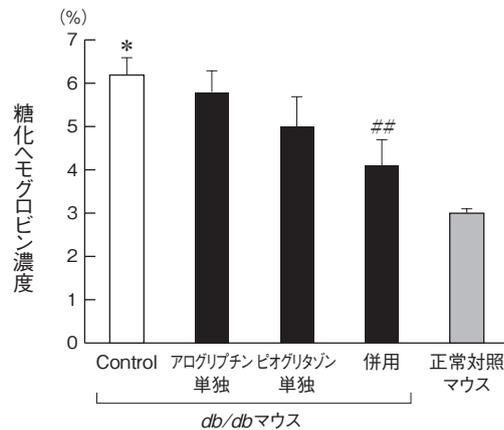
投与方法：ピオグリタゾンとして15mg又は30mg及びアログリプチンとして25mgを1日1回朝食前に12週間経口投与し、対照観察期終了時(0週)及び治療期終了時(12週)に食事負荷試験を行った。

## (2) 肥満2型糖尿病モデルでの検討(マウス)

### 1) 併用効果<sup>9)</sup>

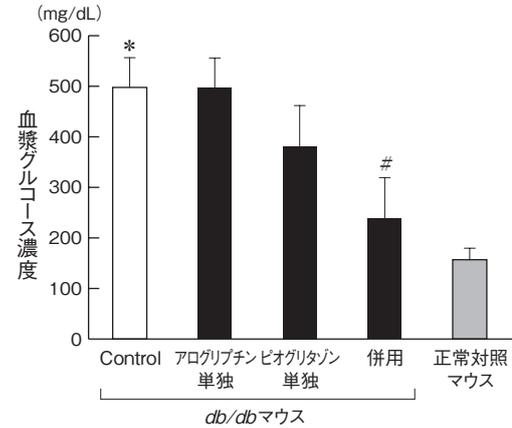
アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の併用により、糖化ヘモグロビン濃度の相加的な低下及び血漿グルコース濃度の相乗的な低下が認められ、膵インスリン含量に相乗的な増加が認められた。

#### ■糖化ヘモグロビン濃度



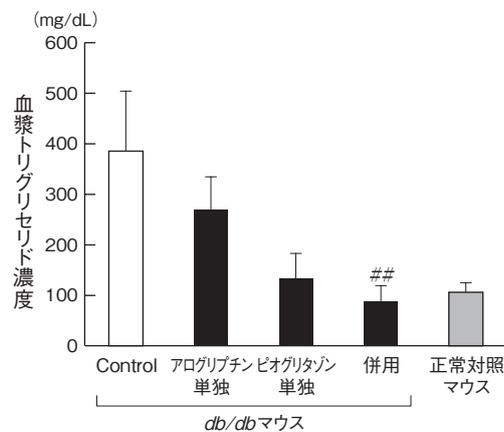
アログリプチンの要因	F(1, 28) = 11.75, p<0.01
ピオグリタゾンの要因	F(1, 28) = 51.75, p<0.01
交互作用	F(1, 28) = 2.11, p=0.16

#### ■血漿グルコース濃度



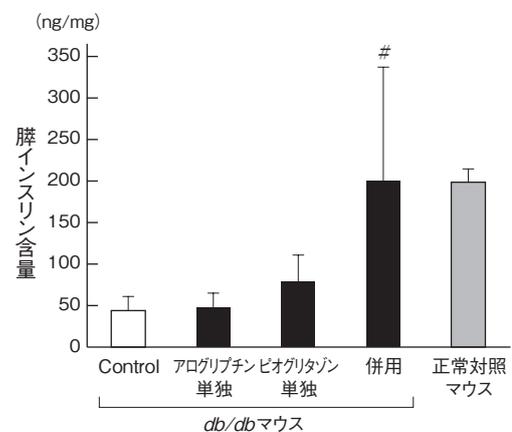
アログリプチンの要因	F(1, 28) = 8.26, p<0.01
ピオグリタゾンの要因	F(1, 28) = 56.00, p<0.01
交互作用	F(1, 28) = 8.04, p<0.01

#### ■血漿トリグリセリド濃度



アログリプチンの要因	F(1, 28) = 9.76, p<0.01
ピオグリタゾンの要因	F(1, 28) = 68.53, p<0.01
交互作用	F(1, 28) = 1.78, p=0.19

#### ■膵インスリン含量



アログリプチンの要因	F(1, 28) = 5.93, p<0.05
ピオグリタゾンの要因	F(1, 28) = 13.72, p<0.01
交互作用	F(1, 28) = 5.39, p<0.05

mean±SD (db/dbマウス：n=8、正常対照マウス：n=4)

\*：p<0.01 (正常対照マウスに対するAspin-Welch検定)

#：交互作用がp<0.05のとき「相乗的」と評価した。

##：交互作用は有意(p<0.05)ではないが、単独の作用が共にp<0.05のとき「相加的」と評価した。(併用効果は二元配置分散分析により検定)

#### [試験方法]

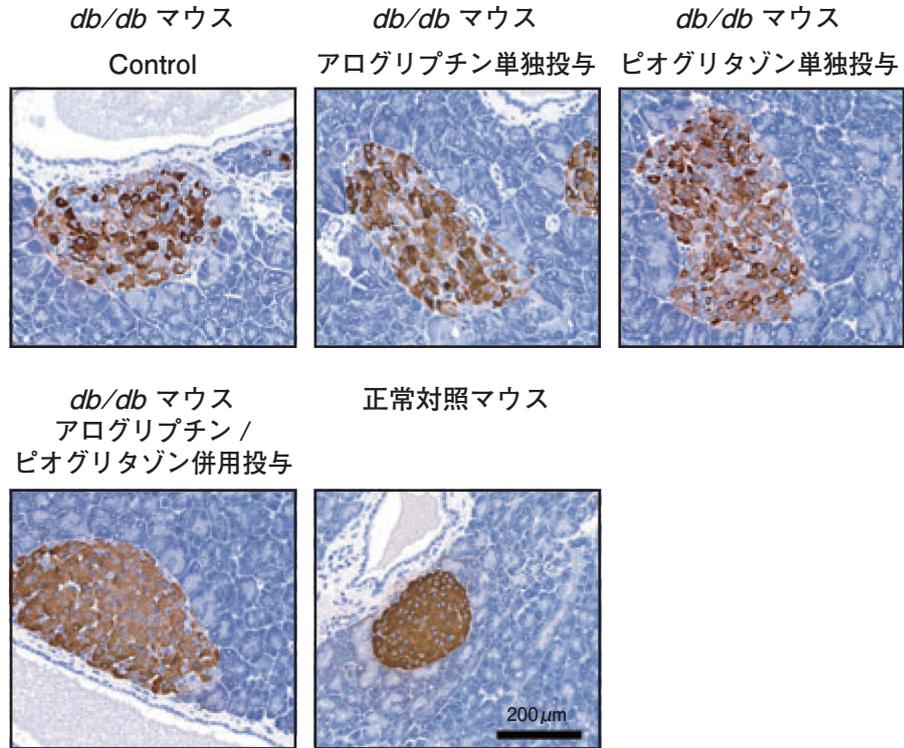
6週齢の雄性db/dbマウス(各群8例)にアログリプチンとして0.03%とピオグリタゾンとして0.0075%を単独及び併用で21日間混餌投与した後、非絶食時の血漿グルコース濃度、糖化ヘモグロビン濃度及び血漿トリグリセリド濃度を測定した。

また、25日間混餌投与後、17時間絶食しOGTTを実施し、膵臓を単離してインスリン含量を測定した。

## 2) 膵β細胞への影響<sup>9)</sup>

免疫組織染色において、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩併用投与後に膵島でのインスリン染色性が維持されていることを認めた。

### ■膵島のインスリン染色



#### [試験方法]

6週齢の雄性*db/db*マウス(各群8例)に、アログリプチンとして0.03%とピオグリタゾンとして0.0075%を単独及び併用で25日間混餌投与した後、17時間絶食しOGTTを実施した。膵臓を単離し抗インスリン抗体を用いて染色した。

(1) DPP-4に対する阻害作用

1) DPP-4活性に対する阻害活性 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

ヒト結腸腺癌由来細胞由来のヒト型DPP-4及びヒト、イヌ、ラットの血漿中DPP-4に対して阻害活性を示した。

■DPP-4活性に対する阻害活性

酵素源		IC <sub>50</sub> (nmol/L) [両側95%信頼区間]
ヒト結腸腺癌由来細胞		15 [15-15]
血漿	ヒト	10 [9.8-10]
	イヌ	16 [16-16]
	ラット	18 [16-21]

[試験方法]

ヒト結腸腺癌由来細胞粗抽出液を部分精製して得られたDPP-4分画又はヒト、イヌ、ラット血漿を酵素源として用い、基質としてGly-Pro-pNA・Tosを用い、反応1時間後の吸光度(405nm)を指標に酵素活性を測定した。IC<sub>50</sub>値はロジスティック曲線を用いて算出した。

2) 類縁酵素に対する阻害活性 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

DPP-4の類縁酵素(DPP-2、DPP-8、DPP-9、PREP、FAP/seprase及びTryptase)に対する阻害活性はいずれも低く、アログリプチンの阻害活性はDPP-4に対して高い選択性を示した。

■DPP-4類縁酵素に対する阻害活性

酵素	IC <sub>50</sub> (nmol/L)		
	アログリプチン	シタグリプチン	ビルダグリプチン
DPP-4	6.9 ± 1.5	12.1 ± 0.8	23.8 ± 1.6
DPP-2	> 100,000	> 50,000	> 100,000
DPP-8	> 100,000	19,000 ± 2,000	1,400 ± 200
DPP-9	> 100,000	62,000 ± 4,000	81.5 ± 8.1
PREP	> 100,000	> 100,000	> 50,000
FAP/seprase	> 100,000	> 100,000	73,000 ± 8,000
Tryptase	> 390,000	> 400,000	> 200,000

PREP : prolyl endopeptidase、FAP : fibroblast activation protein  
mean ± SE(各測定は少なくとも4回行った)

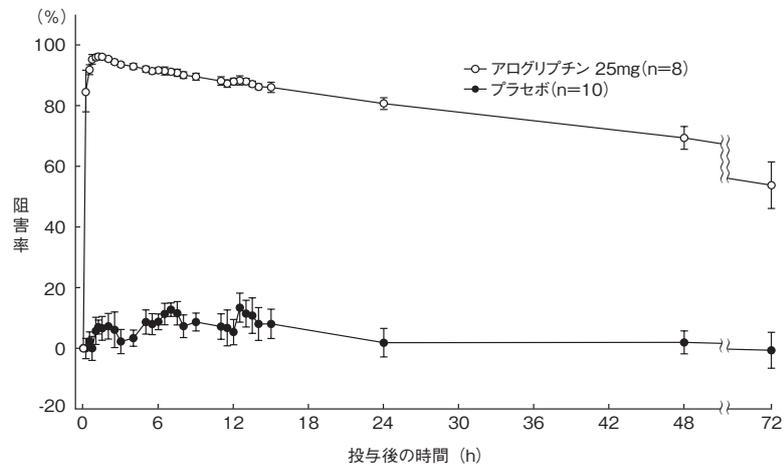
[試験方法]

ヒト組換え型精製酵素を用いた。DPP-4、DPP-2、DPP-8、DPP-9及びFAP/sepraseの酵素活性はAla-Pro-AFCを基質として用い、反応で生じるAFCの蛍光強度(Ex : 400nm/Em : 505nm)を指標に測定した。PREPの酵素活性はbenzyloxycarbonyl Gly-Pro-AMCを基質として用い、反応で生じるAMCの蛍光強度(Ex : 375nm/Em : 460nm)を指標に測定した。Tryptaseの酵素活性はα-N-benzyloxycarbonyl-lysine thiobenzyl esterを基質として用い、反応で生じるthiobenzyl alcoholの吸光(OD405nm)を指標に測定した。

### 3) 血漿中DPP-4阻害率(健康成人)<sup>12)</sup>

アログリプチン25mg投与により、血漿中DPP-4阻害率は、投与1.09±0.30時間後に最大値96.38±0.65%になり、投与24時間後で80.65±1.93%であった。

#### ■血漿中DPP-4阻害率の推移



mean±SD

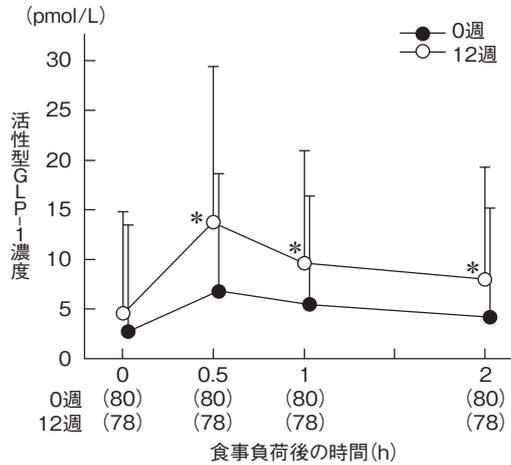
#### [試験方法]

健康成人男子18例を対象にアログリプチンとして25mg又はプラセボを朝食30分前に単回経口投与し、投与後の血漿中DPP-4阻害率を測定した。

## (2) 食事負荷試験(2型糖尿病患者)<sup>13)</sup>

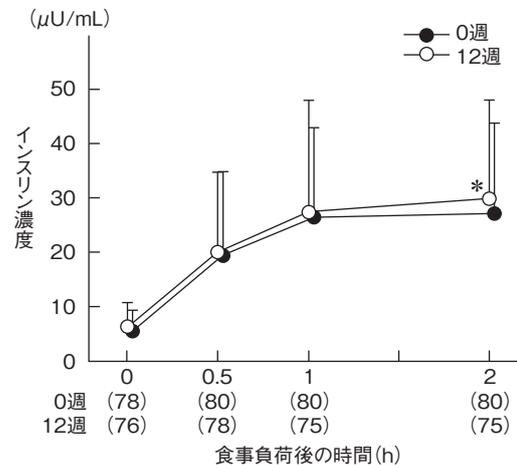
アログリプチン25mg投与により、対照観察期終了時点(0週)に比して治療期終了時(12週)の食事負荷後の活性型グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)濃度は有意に増加し、血糖値は有意に低下した。

### ■活性型GLP-1濃度の推移



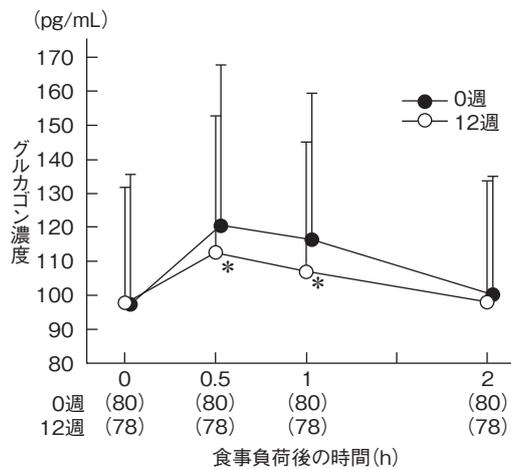
mean±SD、( )例数、  
\*有意差あり(vs0週)：投与前後差の両側95%信頼区間が0を含まない場合を有意差ありとした

### ■インスリン濃度の推移



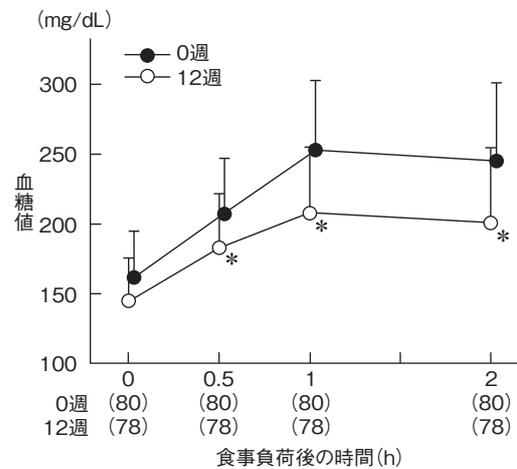
mean±SD、( )例数、  
\*有意差あり(vs0週)：投与前後差の両側95%信頼区間が0を含まない場合を有意差ありとした

### ■グルカゴン濃度の推移



mean±SD、( )例数、  
\*有意差あり(vs0週)：投与前後差の両側95%信頼区間が0を含まない場合を有意差ありとした

### ■血糖値の推移



mean±SD、( )例数、  
\*有意差あり(vs0週)：投与前後差の両側95%信頼区間が0を含まない場合を有意差ありとした

### [試験方法]

対象患者：食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(80例)  
投与方法：アログリプチンとして25mgを1日1回朝食前に12週間経口投与し、対照観察期終了時(0週)及び治療期終了時(12週)に食事負荷試験を行った。

(3) 非肥満2型糖尿病モデルにおける糖尿病改善作用(ラット)

1) N-TZ-1.5ラットにおける血漿中のDPP-4阻害及び活性型GLP-1増加作用<sup>14)</sup>

絶食した41週齢の雄性N-ストレプトゾトシン(STZ)-1.5ラット(各n=8)にアログリプチンとして0.1、0.3、1及び3mg/kgを単回経口投与したところ、血漿中のDPP-4活性\*の用量依存的な低下、及び活性型GLP-1濃度\*の用量依存的な上昇を認めた(\*:  $p \leq 0.025$  片側Shirley-Williams検定)。

2) N-STZ-1.5ラットにおける血糖低下作用<sup>14)</sup>

絶食した23週齢雄性N-STZ-1.5ラット(各n=6)にアログリプチンとして0.03、0.1、0.3、1及び3mg/kgを単回経口投与したところ、糖負荷後の血漿グルコース増加面積\*は0.3mg/kg以上で有意に低下し、糖負荷10分後の血漿インスリン濃度\*は0.1mg/kg以上で有意に上昇した(\*:  $p \leq 0.025$  片側Williams検定)。

(4) 肥満2型糖尿病モデルにおける糖尿病改善作用(ラット)

1) Wistar Fattyラットにおける活性型GLP-1増加作用

絶食した13週齢の雌性Wistar Fattyラット(各n=9)アログリプチンとして0.3、1及び3mg/kgを単回経口投与したところ、活性型GLP-1濃度は有意に増加した( $p \leq 0.025$  片側Shirley-Williams検定)。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

2) Wistar Fattyラットにおける血糖低下作用<sup>15)</sup>

絶食した11週齢の雌性Wistar Fattyラット(各n=6)にアログリプチンとして0.01、0.03、0.1、0.3及び1mg/kgを単回経口投与したところ、糖負荷後の血漿グルコース増加面積\*は0.3mg/kg以上で有意に低下し、糖負荷10分後の血漿インスリン濃度\*\*は1mg/kg以上で有意に上昇した(\*:  $p \leq 0.025$  片側Williams検定、\*\*:  $p \leq 0.025$  片側Shirley-Williams検定)。

(5) 正常モデル動物での検討(ラット)

絶食した7週齢の雄性SDラット(各n=6)にアログリプチンとして30及び100mg/kgを経口投与したところ、血漿グルコース濃度及び血漿インスリン濃度に影響を与えなかった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

(6) 肥満2型糖尿病モデルにおける膵β細胞への影響(マウス)<sup>16)</sup>

7週齢の雄性ob/obマウス(各n=7)にアログリプチンとして0.03% (w/w)を4週間混餌投与したところ、血漿中のDPP-4活性\*の阻害、血中糖化ヘモグロビン濃度\*の有意な低下、血漿インスリン濃度\*\*及び膵インスリン含有\*の有意な増加が認められた(\*:  $p \leq 0.01$  Aspin-Welch検定、\*\*:  $p \leq 0.01$  Student t検定)。

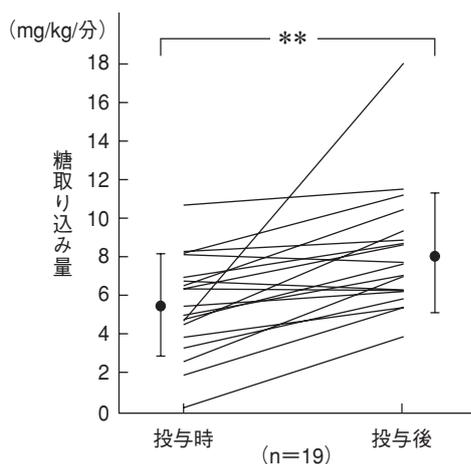
また、免疫組織染色において、アログリプチン投与後の膵島でのインスリン染色性が維持されていることを認めた。

(1)末梢組織におけるインスリン抵抗性改善作用

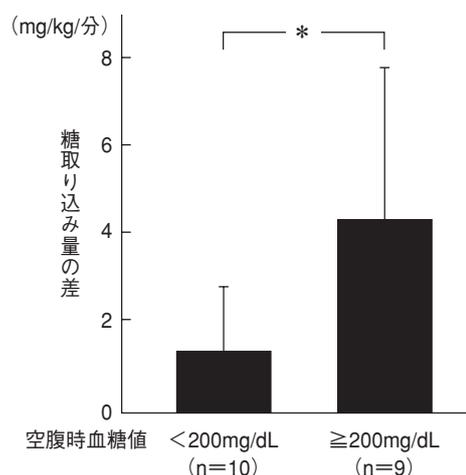
1)糖取り込み促進作用(2型糖尿病患者)<sup>3)</sup>

ピオグリタゾン塩酸塩投与により、末梢での糖の取り込み量が有意に増加した。また、ピオグリタゾン塩酸塩投与前の空腹時血糖値が200mg/dL以上の例では、200mg/dL未満の例よりも糖の取り込みが有意に増加した。

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込み作用



mean±SD、Student's paired t-testあるいはWilcoxon's順位和検定、  
\*\* :  $p \leq 0.01$ 、\* :  $p \leq 0.05$

[試験方法]

対象患者：食事療法(一部の症例では併せて運動療法)のみあるいは食事療法(一部の症例では併せて運動療法)に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者で、空腹時血糖が150mg/dL以上の症例

投与法：ピオグリタゾンとして1日1回30mgを3ヵ月間投与した。

測定法：正常血糖高インスリンクランプ法を用いて末梢の糖取り込みを算出した。

2)糖取り込み促進作用(マウス)<sup>4)</sup>

肥満型糖尿病であるKKA<sup>y</sup>マウス(n=4~6)にピオグリタゾン(10mg/100g飼料)を4日間混餌投与した。横隔膜及び脂肪組織において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリン刺激による糖の取り込みを有意に増加した( $p < 0.05$  Student t検定)。

3)グリコーゲン合成及び解糖亢進作用(ラット)<sup>5)</sup>

肥満型糖尿病であるWistar fattyラット(n=5)にピオグリタゾン3mg/kg/日を10日間経口投与した。ヒラメ筋において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリンのグリコーゲン合成及び解糖亢進を有意に増加した( $p < 0.05$  Student t検定)。

4)インスリンの細胞内情報伝達機構の改善作用(ラット)<sup>17)</sup>

Wistar fattyラット(n=4~6)にピオグリタゾン3mg/kg/日を10日間経口投与した。骨格筋において、ピオグリタゾンはグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関係するインスリン受容体(IRs)\*・インスリン受容体基質(IRS-1)\*\*\*のリン酸化、及びその後のシグナル伝達に参与するPI3(ホスファチジルイノシトール3)キナーゼ活性\*\*が低下しているのを正常化した(\*:  $p < 0.001$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.05$  Student t検定)。一方、正常ラット(leanラット)では影響は認められなかった。

## 5) TNF- $\alpha$ の低下作用(ラット)<sup>6)</sup>

Wistar fattyラット(n=9, 10)にピオグリタゾン 3mg/kg/日を1~4日間経口投与した。ピオグリタゾンはインスリン受容体基質に影響し、糖の取り込みなどを抑制するTNF- $\alpha$  <sup>\*,\*\*</sup>を有意に低下させ、これと並行して血漿グルコース<sup>\*</sup>、トリグリセリド<sup>\*</sup>も有意に減少させた(<sup>\*</sup>: p<0.01、<sup>\*\*</sup>: p<0.05 Dunnett検定)。

## (2) 肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用

### 1) 糖産生抑制作用(ラット)<sup>6)</sup>

Wistar fattyラット(n=5, 6)にピオグリタゾン 3mg/kg/日を7日間経口投与した。ピオグリタゾンは肝臓での糖の産生を有意に抑制した(p<0.01 Student t検定)。

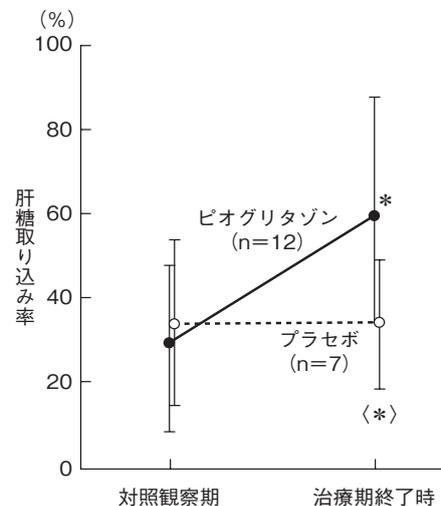
### 2) 糖産生へ関与する肝酵素への作用(ラット)<sup>6)</sup>

Wistar fattyラット(n=5)にピオグリタゾン 3mg/kg/日を7日間経口投与した。ピオグリタゾンは糖産生にかかわるグルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)の活性を低下させた。またG6Pase/GK値は正常対照(leanラット)のレベルまで低下し、肝臓全体の糖代謝が是正された(p<0.01 Student t検定)。

### 3) 肝での糖取り込み促進作用<sup>8)</sup>

ピオグリタゾン投与により、肝での糖の取り込み率がプラセボ群に比べて有意に上昇した。

#### ■糖取り込み作用



mean±SD 1標本t検定 < >内は群間比較(2標本t検定) \* : p≤0.05

#### [試験方法]

対象患者：食事療法(一部の症例では併せて運動療法)のみあるいは食事療法(一部の症例では併せて運動療法)に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者で、観察期間中の空腹時血糖が120~159mg/dL、HbA1c(JDS値)の変動が1%以内の症例

投与方法：ピオグリタゾンとして1日1回朝食前又は朝食後に30mgを12週間投与した。

測定法：正常血糖高インスリンクランプ下にブドウ糖を経口負荷する手法(clamp-OGI試験)を用いて肝糖取り込み率を算出した。

## 2-3 作用発現時間・持続時間

---

アログリプチン安息香酸塩

血漿中DPP-4阻害率は約1時間後にピークに達し、24時間持続すると考えられた。<sup>12)</sup>

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

## VII：薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

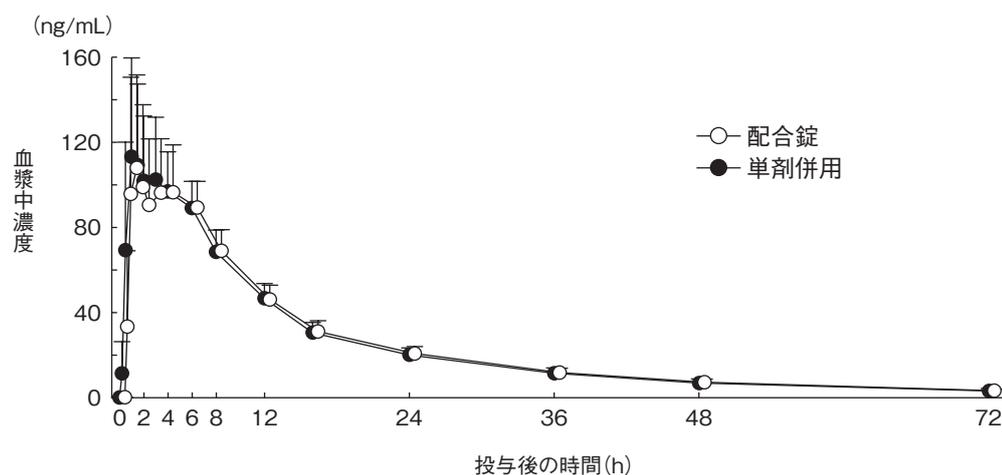
#### 1-3 臨床試験で確認された血中濃度

##### (1) 生物学的同等性

##### 1) アログリプチン及びピオグリタゾンの血漿中濃度<sup>18)</sup>

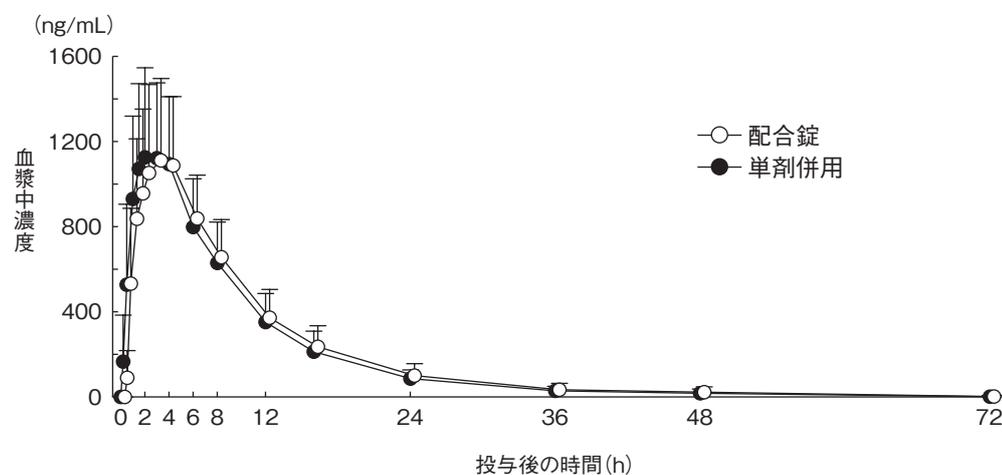
健康成人31例にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg(配合錠投与)又はアログリプチンとして25mg及びピオグリタゾンとして30mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法で朝絶食下に単回投与したとき、生物学的同等性が認められた。

##### ■アログリプチン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD(n=31)

##### ■ピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD(n=31)

■薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
アログリプチン 未変化体	配合錠	135.6 ± 32.9	2.1 ± 2.0	1,800.2 ± 227.6	18.3 ± 2.8
	単剤併用	136.8 ± 32.7	2.2 ± 1.8	1,804.7 ± 225.6	18.5 ± 3.0
ピオグリタゾン 未変化体	配合錠	1,215.7 ± 373.0	2.8 ± 1.4	13,201.7 ± 3,332.1	9.2 ± 7.1
	単剤併用	1,248.9 ± 397.7	2.2 ± 1.0	12,924.0 ± 3,543.0	12.5 ± 19.3

mean ± SD (n = 31)

[生物学的同等性の確認方法]

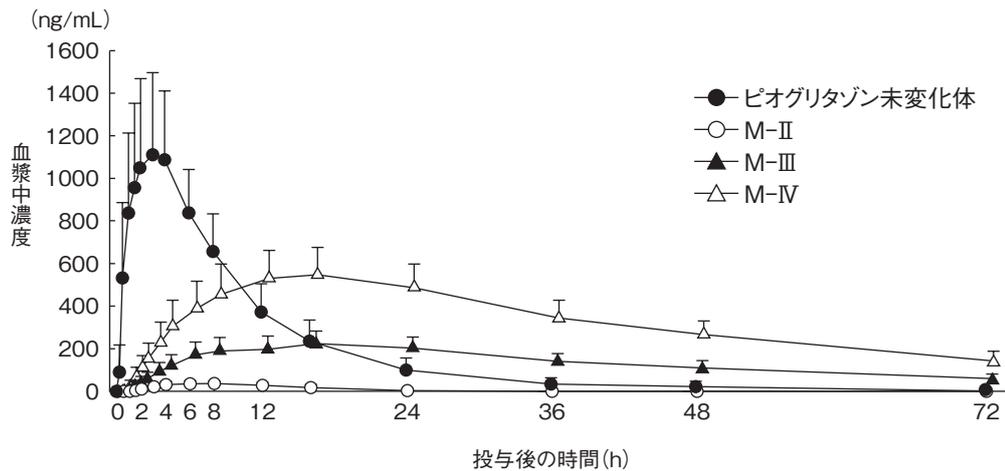
配合錠投与と単剤併用投与のアログリプチン及びピオグリタゾン未変化体のAUC<sub>0-72h</sub>及びC<sub>max</sub>の自然対数変換後の平均値の差の両側信頼区間(信頼係数: 90%)がln(0.80) ~ ln(1.25)の範囲にあるとき、配合錠投与と単剤併用投与は生物学的に同等であると判断する。

(承認時資料: 2011年7月)

2) ピオグリタゾン活性代謝物の血漿中濃度<sup>18)</sup>

ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II ~ IV)の血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

■ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物の血漿中濃度の推移



mean ± SD (n = 31)

■薬物動態パラメータ

化合物	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	1,215.7 ± 373.0	2.8 ± 1.4	13,201.7 ± 3,332.1	9.2 ± 7.1
M-II	38.6 ± 13.6	7.4 ± 2.2 *	1,136.6 ± 463.7 **	15.6 ± 7.8 **
M-III	233.3 ± 62.3	16.1 ± 5.3	12,521.6 ± 3,211.4	29.8 ± 8.1
M-IV	561.7 ± 129.4	15.2 ± 3.6	30,022.8 ± 6,913.9	28.3 ± 6.4

mean ± SD (n = 31, \* : n = 30, \*\* : n = 23)

注意: 本剤の用法・用量

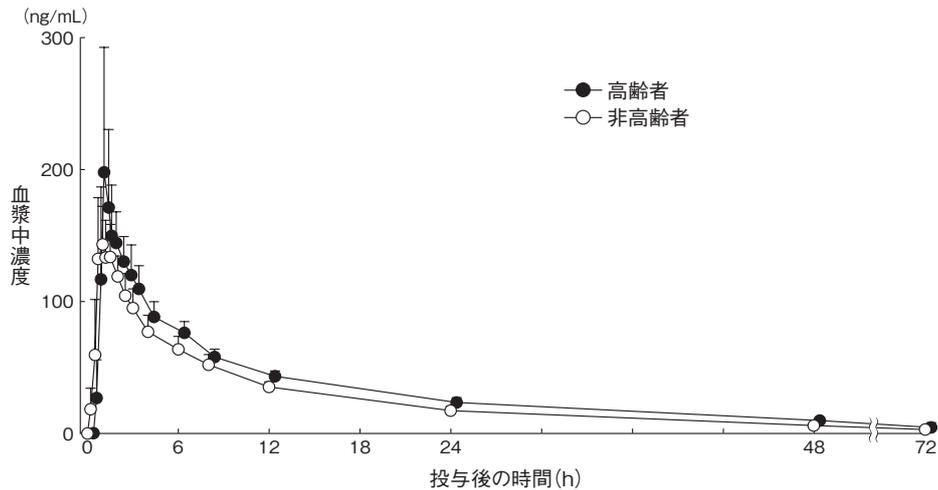
通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## (2) 高齢者での検討

### アログリプチン安息香酸塩<sup>19)</sup>

健康な高齢者(65～85歳)及び非高齢者(20～35歳)各8例にアログリプチンとして25mgを朝食30分前に単回投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。高齢者の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-inf}$ は非高齢者と比較して47.7%、30.3%の増加がみられた。

#### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移



mean ± SD (各n = 8)

#### ■薬物動態パラメータ

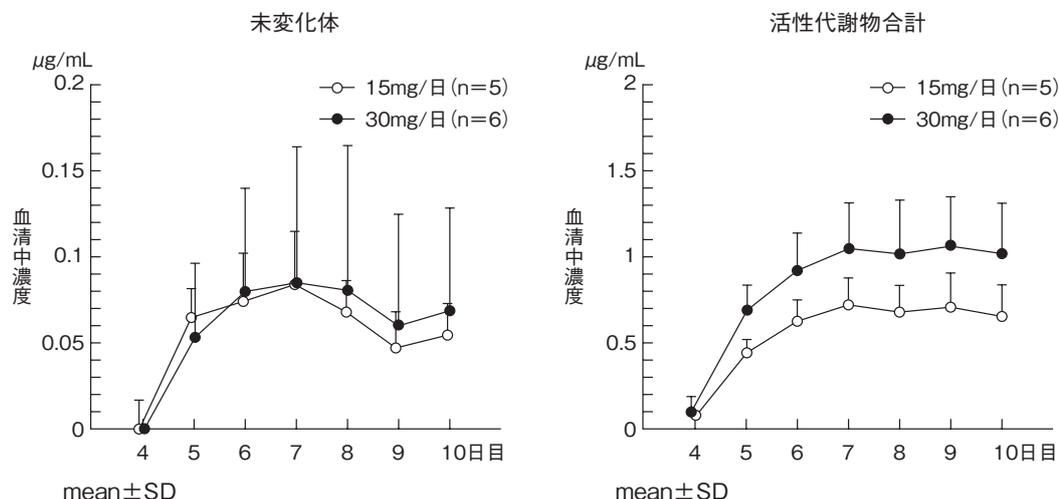
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
高齢者	228.5 ± 47.3	1.0 ± 0.4	2,082.4 ± 217.5	20.4 ± 1.6
非高齢者	153.5 ± 26.6	1.1 ± 0.4	1,600.7 ± 186.9	16.7 ± 2.3

mean ± SD (各n = 8)

ピオグリタゾン塩酸塩<sup>20)</sup>

健康な高齢者を対象に、ピオグリタゾンとして15mgあるいは30mgを1日1回、1日目及び4～10日目のそれぞれ朝食後に経口投与したとき、未変化体及び活性代謝物合計のC<sub>min</sub>(トラフ濃度：各回の投与前の濃度)は、6～7日目にほぼ定常状態に達していた。

■血漿中未変化体及び活性代謝物合計のC<sub>min</sub>の推移



■未変化体及び活性代謝物合計のパラメータ

化合物	投与条件	例数	日数 (日目)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> (µg · h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)		MRT <sup>b)</sup> (hr)
							α	β	
未変化体	15mg/日	5	1	0.6 ± 0.2	5.6 ± 3.3	5.3 ± 1.5	4.1 ± 1.3		11.0 ± 3.4
			10	0.7 ± 0.1	4.8 ± 1.8	6.0 ± 0.7	1.9 (n=1)	12.3 (n=1)	
	30mg/日	6	1	1.0 ± 0.3	3.2 ± 0.8	7.6 ± 1.7	2.2 ± 1.2	6.3 ± 1.4	8.4 ± 2.7
			10	1.2 ± 0.2	3.7 ± 1.4	10.2 ± 1.4	2.3 (n=1)		
活性代謝物合計	15mg/日	5	1	0.8 ± 0.2	6.0 ± 2.8	20.7 ± 3.4	20.8 ± 4.0		25.4 ± 3.2
			10	1.4 ± 0.2	5.2 ± 2.7	23.3 ± 3.3	17.0 ± 2.6		
	30mg/日	6	1	1.5 ± 0.4	3.5 ± 0.8	33.9 ± 7.7	18.3 ± 5.9		22.3 ± 2.5
			10	2.5 ± 0.3	3.8 ± 1.2	39.7 ± 7.0	17.8 ± 3.8		

a) 第1日目はAUC<sub>0-72h</sub>、第10日目はAUC<sub>0-24h</sub>

b) 第1日目はMRT<sub>0-72h</sub>、第10日目はMRT<sub>0-24h</sub>

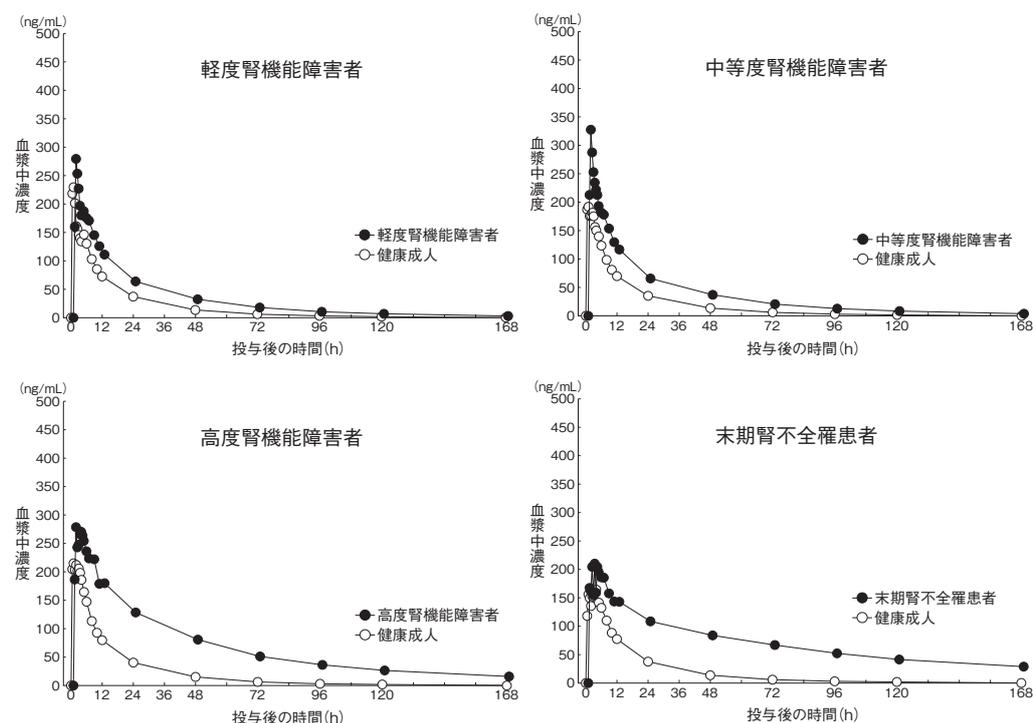
### (3) 腎機能障害者での検討

アログリプチン安息香酸塩<sup>21)</sup>

[外国人データ]

軽度腎機能障害者(Ccr : 51 ≤ ~ ≤ 80mL/min)、中等度腎機能障害者(Ccr : 30 ≤ ~ < 50mL/min)、高度腎機能障害者(Ccr : < 30mL/min)、末期腎不全罹患(血液透析を必要とする)及び各腎機能障害患者と年齢、性別を対応させた健康成人各6例にアログリプチンとして50mgを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。AUCが年齢と、性別を対応させた健康成人と比較して中等度腎機能障害者で2.1倍、高度腎機能障害者で3.2倍、末期腎不全罹患で3.8倍に増加した。

#### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移



mean、各n=6

#### ■薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	軽度障害者	健康成人	中等度障害者	健康成人	高度障害者	健康成人	末期腎不全罹患者	健康成人
C <sub>max</sub> (ng/mL)	313.34	278.22	326.58	229.60	309.12	243.31	261.87	198.84
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	1.25	0.68	1.25	1.25	2.75	1.51	2.00	2.75
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	5506.56	3216.92	6430.03	3034.01	12342.82	3521.24	15037.05	3154.58
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	40.41	27.89	40.01	25.61	60.92	23.12	80.04	28.65

調整済み幾何平均、a)中央値、b)算術平均、各n=6

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

#### 1-4 中毒域

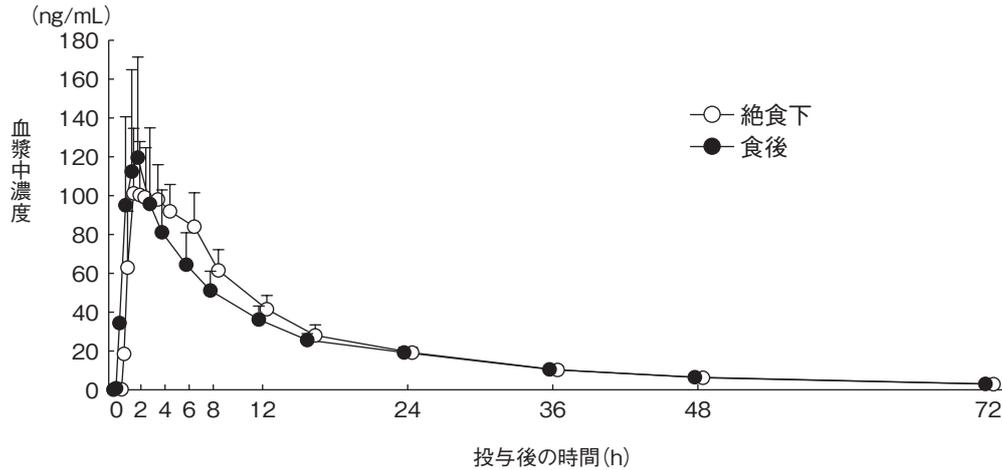
該当資料なし

#### 1-5 食事・併用薬の影響

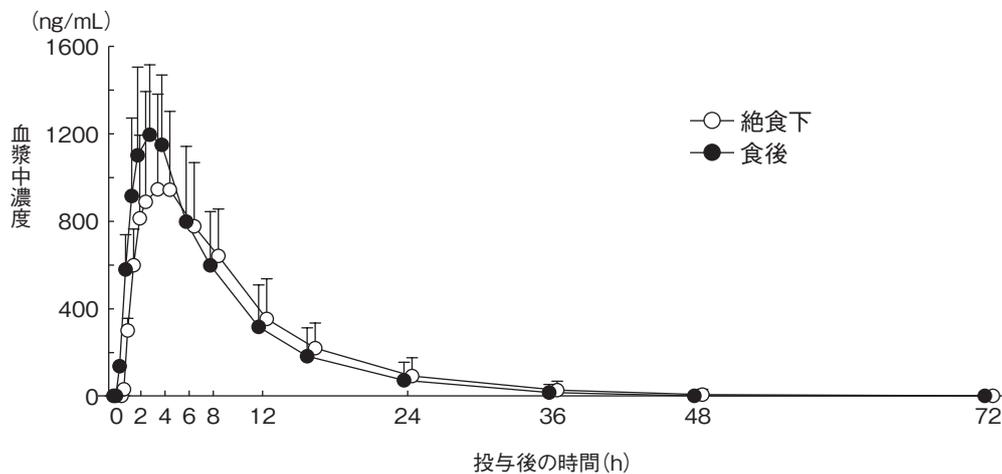
##### 食事の影響<sup>22)</sup>

健康成人(11例)にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg配合錠を食後単回投与したとき、絶食下投与と比較してアログリプチンの $C_{max}$ は16.5%増加、 $AUC_{0-inf}$ は6.5%減少、ピオグリタゾンの $C_{max}$ は20.9%増加、 $AUC_{0-inf}$ は1.6%減少した。

##### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移



##### ■ピオグリタゾンの血漿中濃度の推移



##### ■薬物動態パラメータ

		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
アログリプチン 未変化体	絶食下	121.7 ± 12.7	2.1 ± 1.2	1,665.0 ± 138.5	18.7 ± 2.4
	食後	144.1 ± 32.4	1.5 ± 0.7	1,557.5 ± 159.7	18.7 ± 1.9
ピオグリタゾン 未変化体	絶食下	1,073.3 ± 358.5	3.3 ± 1.3	11,464.5 ± 3,281.4	7.0 ± 2.3
	食後	1,260.9 ± 360.2	2.6 ± 0.8	11,244.0 ± 3,301.9	5.6 ± 1.2

mean±SD (n=11)

## 1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### 2-1 コンパートメントモデル

1コンパートメントモデルで解析した。

### 2-2 吸収速度定数

該当資料なし

### 2-3 バイオアベイラビリティ

アログリプチン安息香酸塩

(参考) [ラット、イヌ]

経口及び静脈内投与時のAUC値から求めたバイオアベイラビリティは、ラットで35.8 ± 7.1%、イヌで85.7 ± 4.9%であった(mean ± SD)。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

未変化体のバイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ81%、85%、94%、81%であった。<sup>23)</sup>

### 2-4 消失速度定数

健康成人31例にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg配合錠を絶食下で単回経口投与したとき、アログリプチン未変化体及びピオグリタゾン未変化体のみかけの消失相の消失速度定数は、それぞれ $0.0389 \pm 0.0065\text{h}^{-1}$ 、 $0.1002 \pm 0.0415\text{h}^{-1}$ であった(mean ± SD)。<sup>18)</sup>

### 2-5 クリアランス

健康成人31例にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg配合錠を、絶食下で単回経口投与したとき、みかけの全身クリアランスはアログリプチン未変化体で $14.11 \pm 1.828\text{L/h}$ 、ピオグリタゾン未変化体で $2.45 \pm 0.757\text{L/h}$ であった(mean ± SD)。<sup>18)</sup>

### 2-6 分布容積

アログリプチン安息香酸塩

[外国人データ]

健康成人8例にアログリプチンとして25mgを経口投与したときの分布容積は430.86 (25.480)Lであった[mean(パーセント変動係数)]。<sup>24)</sup>

ピオグリタゾン塩酸塩

[外国人データ]

タイ人の健康成人男子24例にピオグリタゾンとして30mgを単回投与したとき、未変化体の分布容積は $30.19 \pm 13.06\text{L}$ であった(mean ± SD)。<sup>25)</sup>

## 2-7 血漿蛋白結合率

---

アログリプチン安息香酸塩

(参考) [*in vitro*]

[<sup>14</sup>C]アログリプチン(0.01、0.1、1、10 $\mu$ g/mL)をヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、28.2～38.4%であった。<sup>26)</sup>

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [*in vitro*]

[<sup>14</sup>C]ピオグリタゾン塩酸塩(0.05、0.5、5 $\mu$ g/mL)をヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも98%以上であった。<sup>23)</sup>

## 3. 吸 収

---

アログリプチン安息香酸塩

◇吸収率

(参考) [ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C]アログリプチン安息香酸塩をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したときの総<sup>14</sup>CのAUC比から吸収率は、それぞれ61.1%及び88.6%であった。

◇吸収部位

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C]アログリプチン安息香酸塩を空腸ループ形成ラットに投与したところ、門脈血漿中<sup>14</sup>C濃度は投与後0.5時間が最も高く、その後1時間から2時間にかけて低下したが、投与後2時間においても門脈血漿中に<sup>14</sup>Cが検出された。門脈血漿中及び空腸ホモジネート中の<sup>14</sup>Cの主成分はアログリプチンであった。このことから、消化管内に投与されたアログリプチンは比較的長時間にわたって吸収され、消化管及び門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。

[<sup>14</sup>C]アログリプチン安息香酸塩を胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、経口投与後24時間までリンパ液中に回収された<sup>14</sup>Cは、投与<sup>14</sup>C量の0.1%未満であった。一方、投与後24時間までの糞及び尿への排泄はそれぞれ47.2%及び50.5%であった。これらの結果から、アログリプチンはリンパ経由でほとんど吸収されないと考えられた。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

◇吸収率

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

[<sup>14</sup>C]ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの<sup>14</sup>CのAUC比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ88%、96%、95%、90%であった。<sup>23)</sup>

◇吸収部位

(参考) [ラット]

ラットの胃幽門部、小腸上部、小腸中央部、小腸下部、大腸の両端にループ(各6cm)を形成し、各ループ内に [<sup>14</sup>C]ピオグリタゾン塩酸塩を投与し、<sup>14</sup>Cの血漿中濃度から吸収部位を検討した。AUC<sub>0-4</sub>はそれぞれ0.54、1.00、0.95、0.98、0.47 $\mu$ g $\cdot$ h/mLであり、ピオグリタゾン塩酸塩は消化管全域から吸収された。<sup>23)</sup>

#### ◇吸収経路

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットにループ内に投与すると、2時間で投与した<sup>14</sup>Cの53.7%が門脈経由で吸収され、残りは腸管壁と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血中の大部分(86%)は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、胸管リンパ液中への<sup>14</sup>Cの回収は24時間で投与量の4.5%であり、ラットに経口投与したピオグリタゾン塩酸塩は消化管から門脈を介して大部分が未変化体で吸収された。<sup>23)</sup>

### 4. 分 布

#### 4-1 血液-脳関門通過性

「VII-4-5 その他の組織への移行性」の項参照

#### 4-2 血液-胎盤関門通過性

アログリプチン安息香酸塩

(参考) [ラット]

妊娠18日目のラットに [<sup>14</sup>C] アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして3mg/kg)を経口投与したとき、<sup>14</sup>C濃度は低いがあログリプチン及びその由来成分は胎児血漿に移行し、胎児血漿中の主成分はアログリプチンであった。

#### ■アログリプチンの胎児への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL、アログリプチン換算値)				
		30分	4時間	8時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	0.146 ± 0.029	0.191 ± 0.053	0.054 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.004 ± 0.000
	アログリプチン	0.095	0.141	0.027	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.024	0.022	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.051	0.026	0.005	0.009	0.004
胎盤	総放射能	0.229 ± 0.068	0.639 ± 0.067	0.263 ± 0.062	0.024 ± 0.002	0.006 ± 0.001
胎児血漿	総放射能	0.030 ± 0.006	0.057 ± 0.017	0.023 ± 0.003	0.004 ± 0.000	0.001 ± 0.001
	アログリプチン	<LOQ	0.040	0.015	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	0.017	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.030	<LOQ	0.008	0.004	0.001
胎児	総放射能	0.046 ± 0.012	0.136 ± 0.031	0.058 ± 0.007	0.009 ± 0.001	0.003 ± 0.001
羊水	総放射能	0.008 ± 0.001	0.037 ± 0.008	0.046 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.002 ± 0.000

mean ± SD (n=3)、LOQ: 定量限界値

(ネシーナ錠承認時資料: 2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩0.5mg/kgを妊娠20日目のラットに経口投与すると、<sup>14</sup>C濃度は母体血漿>胎児血漿>胎盤>胎児組織>羊水であった。いずれの組織においても<sup>14</sup>C濃度は母体血漿中濃度の減少に伴い低下した。胎児血漿中には未変化体のほか代謝物も移行し、組成は母体血漿とほぼ同じであった。<sup>23)</sup>

■ピオグリタゾンの胎児への移行性

試料	化合物	濃度 (μg/mL or g)			
		2時間	6時間	10時間	24時間
母体血漿	総放射能	0.505 ± 0.049	0.665 ± 0.139	0.568 ± 0.142	0.153 ± 0.120
	未変化体	0.366 ± 0.034	0.347 ± 0.136	0.205 ± 0.070	0.015 ± 0.023
	M-II	0.009 ± 0.004	0.023 ± 0.014	0.019 ± 0.005	0.011 ± 0.013
	M-III	0.018 ± 0.004	0.053 ± 0.005	0.073 ± 0.011	0.030 ± 0.011
	M-IV	0.046 ± 0.010	0.131 ± 0.007	0.176 ± 0.038	0.076 ± 0.049
	M-V	0.016 ± 0.003	0.035 ± 0.005	0.035 ± 0.025	0.005 ± 0.007
	その他	0.050 ± 0.006	0.077 ± 0.007	0.059 ± 0.019	0.016 ± 0.016
胎盤	総放射能	0.194 ± 0.014	0.311 ± 0.123	0.252 ± 0.071	0.116 ± 0.091
羊水	総放射能	0.073 ± 0.013	0.088 ± 0.025	0.095 ± 0.028	0.099 ± 0.048
胎児血漿	総放射能	0.244 ± 0.025	0.396 ± 0.218	0.306 ± 0.095	0.109 ± 0.092
	未変化体	0.189 ± 0.020	0.236 ± 0.153	0.118 ± 0.055	0.010 ± 0.015
	M-II	0.003 ± 0.002	0.010 ± 0.010	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.009
	M-III	0.003 ± 0.001	0.014 ± 0.007	0.014 ± 0.003	0.008 ± 0.003
	M-IV	0.021 ± 0.002	0.075 ± 0.027	0.103 ± 0.027	0.052 ± 0.034
	M-V	0.004 ± 0.002	0.013 ± 0.007	0.016 ± 0.009	0.014 ± 0.016
	その他	0.024 ± 0.004	0.047 ± 0.016	0.048 ± 0.004	0.019 ± 0.015
胎児組織	総放射能	0.130 ± 0.003	0.191 ± 0.087	0.161 ± 0.046	0.075 ± 0.049

mean ± SD (n = 3)

### 4-3 乳汁への移行性

#### アログリプチン安息香酸塩

(参考) [ラット]

出産後14日目のラットに [<sup>14</sup>C] アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして3mg/kg)を単回経口投与したとき、乳汁及び血漿中<sup>14</sup>C濃度は投与後0.5時間でピークに達し、24時間後までは、乳汁中濃度が血漿中濃度の約2倍で推移した。

#### ■アログリプチンの乳汁への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL、アログリプチン換算値)				
		30分	4時間	8時間	24時間	48時間
血漿	総放射能	0.170 ± 0.027	0.116 ± 0.009	0.043 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.000
	アログリプチン	0.150	0.116	0.043	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.020	<LOQ	<LOQ	0.006	0.003
乳汁	総放射能	0.316 ± 0.101	0.236 ± 0.012	0.107 ± 0.005	0.012 ± 0.004	0.003 ± 0.001
	アログリプチン	0.281	0.159	0.056	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.072	0.043	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.035	0.006	0.008	0.012	0.003

mean ± SD (n=3)、LOQ：定量限界値

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩0.5mg/kg を出産後14日目のラットに経口投与すると、<sup>14</sup>Cは乳汁、乳腺中に移行した。その濃度は血漿中濃度より低く、<sup>14</sup>Cの組成は血漿と類似していた。<sup>23)</sup>

■ピオグリタゾンの乳汁、乳腺中への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL or g)			
		2時間	6時間	10時間	24時間
母体血漿	総放射能	0.786 ± 0.026	0.425 ± 0.030	0.227 ± 0.033	0.032 ± 0.022
	未変化体	0.602 ± 0.003	0.195 ± 0.046	0.049 ± 0.021	< 0.001
	M-I	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	< 0.001
	M-II	0.012 ± 0.009	0.012 ± 0.009	0.006 ± 0.003	0.001 ± 0.001
	M-III	0.020 ± 0.002	0.040 ± 0.011	0.032 ± 0.009	0.005 ± 0.005
	M-IV	0.066 ± 0.012	0.097 ± 0.013	0.090 ± 0.023	0.018 ± 0.015
	M-V	0.020 ± 0.004	0.016 ± 0.004	0.014 ± 0.002	< 0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.001	< 0.001
	その他	0.063 ± 0.008	0.060 ± 0.004	0.031 ± 0.004	0.008 ± 0.003
乳 汁	総放射能	0.173 ± 0.032	0.176 ± 0.016	0.135 ± 0.016	0.029 ± 0.009
	未変化体	0.102 ± 0.020	0.030 ± 0.009	0.009 ± 0.004	< 0.001
	M-I	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
	M-II	0.002 ± 0.002	0.001 ± 0.001	< 0.001	< 0.001
	M-III	0.001 ± 0.001	0.003 ± 0.002	0.003 ± 0.001	< 0.001
	M-IV	0.030 ± 0.003	0.041 ± 0.007	0.048 ± 0.008	0.011 ± 0.009
	M-V	0.009 ± 0.003	0.012 ± 0.003	0.009 ± 0.002	< 0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.004 ± 0.002	< 0.001
	その他	0.029 ± 0.006	0.082 ± 0.004	0.062 ± 0.015	0.018 ± 0.004
乳 腺	総放射能	0.258 ± 0.036	0.166 ± 0.016	0.110 ± 0.009	0.018 ± 0.009
	未変化体	0.164 ± 0.024	0.047 ± 0.015	0.014 ± 0.005	< 0.001
	M-I	0.001 ± 0.000	< 0.001	< 0.001	< 0.001
	M-II	0.003 ± 0.003	0.002 ± 0.002	0.001 ± 0.001	< 0.001
	M-III	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.000	< 0.001
	M-IV	0.035 ± 0.006	0.049 ± 0.004	0.052 ± 0.013	0.009 ± 0.008
	M-V	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.001	< 0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001	< 0.001
	その他	0.046 ± 0.005	0.057 ± 0.003	0.033 ± 0.005	0.010 ± 0.003

mean ± SD (n=3)

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

#### 4-5 その他の組織への移行性

##### アログリプチン安息香酸塩

(参考) [ラット]

ラットに<sup>14</sup>Cアログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして3mg/kg)を単回経口投与したとき、多くの組織における<sup>14</sup>C濃度は投与4時間後にピークに達した。投与4時間後の組織内<sup>14</sup>C濃度は、消化管を除き腎臓で最も高く、次いで肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順であった。これらの組織内<sup>14</sup>C濃度はいずれも血漿中濃度より高く、<sup>14</sup>Cアログリプチン及びその由来成分は広く組織に分布した。しかし、脳及び脊髄中の<sup>14</sup>C濃度は血漿中より低かった。

##### ■アログリプチンの各組織への移行性

組 織	<sup>14</sup> C濃度 (μg/g、アログリプチン換算値)				
	1時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血 液	0.084 ± 0.011	0.103 ± 0.028	0.040 ± 0.004	0.007 ± 0.000	0.002 ± 0.001
血 漿	0.090 ± 0.003	0.102 ± 0.028	0.042 ± 0.005	0.007 ± 0.001	0.002 ± 0.001
脳	0.010 ± 0.002	0.015 ± 0.003	0.008 ± 0.001	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000
脊 髄	0.012 ± 0.003	0.017 ± 0.000	0.010 ± 0.001	<LOQ	<LOQ
下 垂 体	0.385 ± 0.038	0.870 ± 0.209	0.677 ± 0.148	<LOQ	<LOQ
眼 球	0.056 ± 0.006	0.091 ± 0.009	0.046 ± 0.002	0.005 ± 0.001	<LOQ
ハーダー腺	0.233 ± 0.010	0.359 ± 0.042	0.144 ± 0.010	0.011 ± 0.001	0.004 ± 0.002
顎 下 腺	0.388 ± 0.041	0.611 ± 0.085	0.312 ± 0.026	0.015 ± 0.003	0.003 ± 0.002
甲 状 腺	0.251 ± 0.021	0.400 ± 0.058	0.146 ± 0.018	0.027 ± 0.024	<LOQ
胸 腺	0.166 ± 0.015	0.246 ± 0.026	0.137 ± 0.006	0.019 ± 0.004	0.002 ± 0.000
心 臓	0.188 ± 0.036	0.241 ± 0.054	0.111 ± 0.005	0.016 ± 0.003	0.005 ± 0.003
肺	0.775 ± 0.089	0.877 ± 0.049	0.633 ± 0.027	0.173 ± 0.012	0.045 ± 0.008
肝 臓	1.715 ± 0.259	1.760 ± 0.725	0.871 ± 0.133	0.157 ± 0.018	0.038 ± 0.007
脾 臓	0.404 ± 0.042	0.465 ± 0.106	0.253 ± 0.021	0.032 ± 0.001	0.006 ± 0.002
膵 臓	0.392 ± 0.079	0.504 ± 0.126	0.226 ± 0.041	0.020 ± 0.004	0.005 ± 0.003
副 腎	0.421 ± 0.052	0.459 ± 0.100	0.195 ± 0.009	0.018 ± 0.003	<LOQ
腎 臓	2.622 ± 0.137	3.028 ± 0.531	2.163 ± 0.086	0.905 ± 0.161	0.119 ± 0.026
精 巣	0.042 ± 0.006	0.120 ± 0.004	0.132 ± 0.005	0.073 ± 0.007	0.016 ± 0.002
骨 格 筋	0.086 ± 0.004	0.143 ± 0.027	0.064 ± 0.004	0.003 ± 0.000	<LOQ
皮 膚	0.117 ± 0.010	0.152 ± 0.030	0.084 ± 0.002	0.014 ± 0.001	0.005 ± 0.001
白色脂肪	0.026 ± 0.005	0.044 ± 0.006	0.021 ± 0.003	<LOQ	<LOQ
大 腿 骨	0.051 ± 0.022	0.070 ± 0.012	0.019 ± 0.005	<LOQ	<LOQ
骨 髄	0.264 ± 0.028	0.350 ± 0.052	0.158 ± 0.017	0.012 ± 0.003	<LOQ
膀 胱	0.452 ± 0.164	0.980 ± 0.434	0.529 ± 0.066	0.056 ± 0.006	0.022 ± 0.010
胃 壁	2.021 ± 0.356	1.246 ± 0.375	0.231 ± 0.042	0.025 ± 0.005	0.005 ± 0.002
腸 壁	4.046 ± 0.617	3.342 ± 1.819	1.866 ± 0.029	0.113 ± 0.015	0.025 ± 0.002

mean ± SD (n=3)、LOQ：定量限界値

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩0.5mg/kgをラットに経口投与すると、<sup>14</sup>Cは各組織に広く分布し、その濃度は胃壁を除く多くの組織で投与後6時間でピークとなった。<sup>14</sup>C濃度は肝臓以外の組織では血漿中濃度より低かった。投与後6時間における<sup>14</sup>C濃度は肝臓で最も高く、次いで血漿、腎臓、ハーパー腺、副腎の順であり、脳、眼球で最も低かった。<sup>23)</sup>

■ピオグリタゾンの各組織への移行性

組 織	<sup>14</sup> C濃度 (μg/mL or g)					
	30分	2時間	6時間	10時間	24時間	72時間
血 漿	0.28 ± 0.03	0.87 ± 0.04	0.97 ± 0.03	0.52 ± 0.16	0.06 ± 0.01	< 0.01
脳	0.03 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.03 ± 0.01	< 0.01	< 0.01
脊 髄	0.03 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.01	< 0.01	< 0.01
下 垂 体	0.09 ± 0.01	0.29 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.19 ± 0.05	0.02 ± 0.01	< 0.01
眼 球	0.02 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	< 0.01
ハーパー腺	0.17 ± 0.02	0.60 ± 0.06	0.64 ± 0.07	0.32 ± 0.08	0.06 ± 0.00	0.01 ± 0.00
顎 下 腺	0.09 ± 0.01	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.01	0.14 ± 0.04	0.02 ± 0.00	< 0.01
甲 状 腺	0.07 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.14 ± 0.04	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
胸 腺	0.04 ± 0.00	0.12 ± 0.00	0.14 ± 0.00	0.08 ± 0.02	0.01 ± 0.00	< 0.01
心 臓	0.11 ± 0.01	0.30 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.17 ± 0.05	0.02 ± 0.00	< 0.01
肺	0.10 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
肝 臓	0.47 ± 0.05	1.28 ± 0.05	1.60 ± 0.15	1.10 ± 0.27	0.13 ± 0.02	0.02 ± 0.00
脾 臓	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.00	0.17 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
膵 臓	0.07 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
副 腎	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.22 ± 0.07	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腎 臓	0.17 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.79 ± 0.03	0.48 ± 0.16	0.08 ± 0.01	0.01 ± 0.00
精 巣	0.03 ± 0.00	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
骨 格 筋	0.03 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.00	< 0.01
皮 膚	0.05 ± 0.00	0.18 ± 0.01	0.21 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
白色脂肪	0.04 ± 0.00	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.09 ± 0.01	0.32 ± 0.07	0.33 ± 0.01	0.20 ± 0.05	0.09 ± 0.02	0.03 ± 0.01
骨 髄	0.05 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
胃 壁	0.90 ± 0.16	0.54 ± 0.04	0.40 ± 0.07	0.16 ± 0.06	0.02 ± 0.01	< 0.01
腸 壁	0.12 ± 0.04	0.25 ± 0.01	0.35 ± 0.03	0.30 ± 0.10	0.04 ± 0.01	< 0.01

mean ± SD (n = 3)

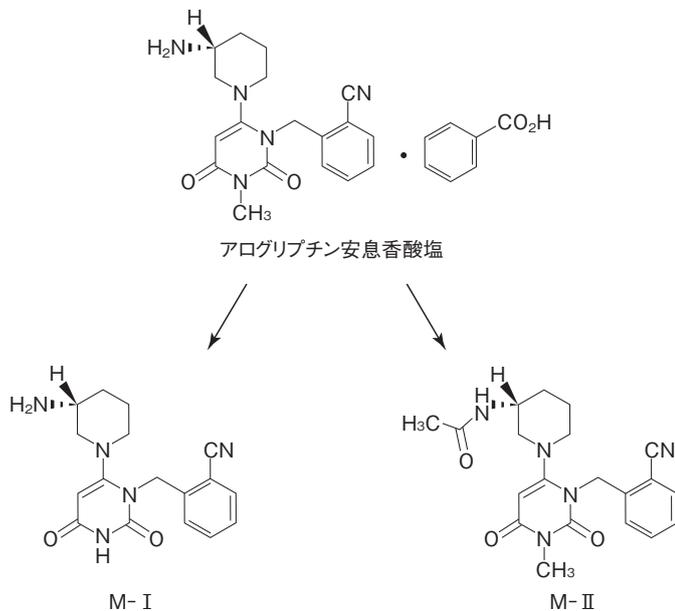
## 5. 代 謝

### 5-1 代謝部位及び代謝経路

#### アログリプチン安息香酸塩

アログリプチンはヒト体内でN-脱メチル化によってM-Iに、N-アセチル化によってM-IIに代謝された。

#### ■推定代謝経路



(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

#### ピオグリタゾン塩酸塩

#### ◇代謝部位

(参考) [in vitro]

ラットの脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、十二指腸の切片と血液を用いたin vitroでの試験の結果、ピオグリタゾンは肝臓で最も早く代謝され、次いで腎臓で代謝され、血液、心臓ではほとんど代謝されなかった。

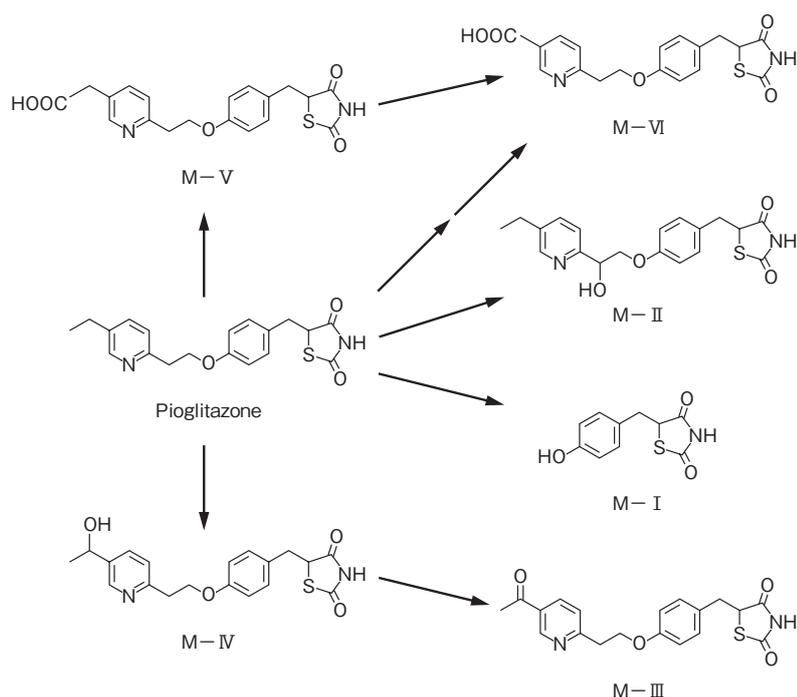
(アクトス錠承認時資料：1999年9月)

#### ◇代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C]ピオグリタゾン塩酸塩を投与したラット、イヌの体液、組織、排泄物中の代謝物を検索、同定し、下記の代謝経路を推定した。ピオグリタゾンは体内でエーテル部の開裂(M-I)、メチレン部分の水酸化(M-II、M-IV)、M-IVの酸化(M-III)、エチル基の酸化(M-V)と末端炭素の脱離(M-VI)によって代謝され、さらに、代謝物の一部は抱合体として存在する。<sup>27)</sup>

## ■推定代謝経路(ラット、イヌ)



## 5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

アログリプチン安息香酸塩

(参考) [in vitro]

代謝物M-Iは主にCYP2D6により、その他複数の代謝物は主にCYP3A4により生成した。<sup>28)</sup>

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [in vitro]

ピオグリタゾンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4の複数の分子種が関与し代謝される。<sup>29)</sup>

また、ピオグリタゾンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4にほとんど影響を与えなかった。<sup>30)</sup>

## 5-3 初回通過効果の有無及びその割合

アログリプチン安息香酸塩

該当資料なし

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

[<sup>14</sup>C]ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの、<sup>14</sup>CのAUC比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ88%、96%、95%、90%であった。また、未変化体のAUC比から求めたバイオアベイラビリティは、それぞれ81%、85%、94%、81%であった。したがって、ピオグリタゾン塩酸塩は吸収に際して、一部は初回通過効果を受けるが、その程度は小さいと考えられた。<sup>23)</sup>

#### 5-4 代謝物の活性の有無及び比率

アログリプチン安息香酸塩

代謝物M-Iはアログリプチンと同等の活性である。<sup>\*</sup>

なお、代謝物M-Iのヒト血漿中濃度のAUCは、アログリプチンの約0.8～2.6%であった。<sup>12)</sup>

(※ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

M-II、M-III、M-IVは、Wistar fattyラットの血糖低下作用において、未変化体の約1/2の活性を示す活性代謝物である。比率は「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(アクトス錠承認時資料：1999年9月)

#### 5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

アログリプチン安息香酸塩

健康成人男子8例にアログリプチンとして25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。<sup>12)</sup>

##### ■薬物動態パラメータ

化合物	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
代謝物M-I	0.5 ± 0.4	1.0 ± 0.3	23.5 ± 11.1	56.5 ± 55.4

mean ± SD、n = 8 (AUC、T<sub>1/2</sub>はn = 7)

ピオグリタゾン塩酸塩

「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## 6. 排泄

### 6-1 排泄部位及び経路

アログリプチン安息香酸塩

主に尿中に排泄される。<sup>12)</sup>

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

主排泄経路はマウス、ラット、イヌでは糞であるのに対し、サルでは尿であった。<sup>23)</sup>

## 6-2 排泄率

### アログリプチン安息香酸塩

健康成人男子8例にアログリプチンとして25mgを朝食前に単回経口投与したとき、72時間後までの総尿中排泄率は投与量の約72%であった。<sup>12)</sup>

#### ■累積尿中排泄率

(単位：%)

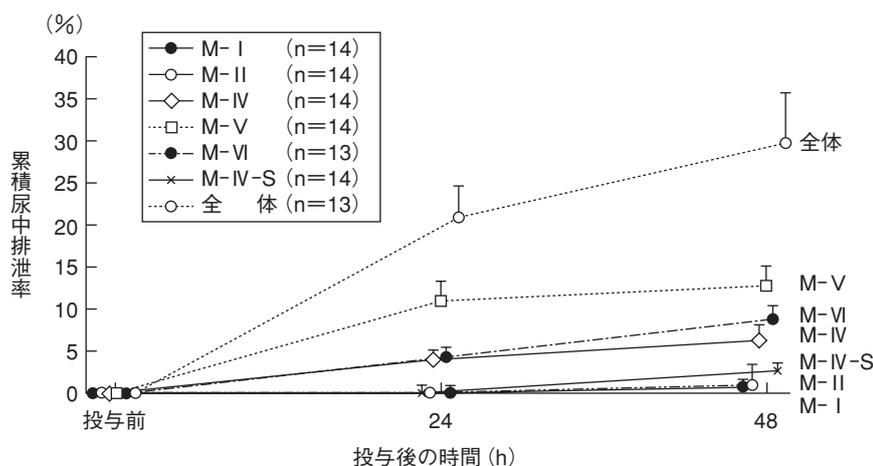
投与後の時間(h)	アログリプチン	代謝物M-I	代謝物M-II	(S)-アログリプチン*	総排泄率
0-3	18.17 ± 2.52	0.07 ± 0.06	0.80 ± 0.19	0.03 ± 0.01	19.07 ± 2.62
0-6	29.73 ± 2.24	0.15 ± 0.14	1.58 ± 0.36	0.05 ± 0.01	31.52 ± 2.41
0-12	43.24 ± 2.65	0.27 ± 0.24	2.37 ± 0.57	0.08 ± 0.01	45.96 ± 2.81
0-24	56.10 ± 2.75	0.41 ± 0.36	2.96 ± 0.75	0.11 ± 0.01	59.58 ± 2.87
0-48	64.71 ± 2.58	0.55 ± 0.49	3.33 ± 0.82	0.12 ± 0.02	68.72 ± 2.52
0-72	67.77 ± 2.47	0.62 ± 0.57	3.46 ± 0.85	0.12 ± 0.02	71.96 ± 2.54

mean ± SD、n=8、※：光学異性体

### ピオグリタゾン塩酸塩

健康成人を対象にピオグリタゾンとして30mgを早朝空腹時に経口投与したとき、投与48時間までの非抱合体と抱合体を含む累積尿中排泄率は29.6%であった。その主成分はM-V (12.4%)、M-VI (7.8%)、M-IV (7.7%、M-IV-Sを含む)であった。<sup>31)</sup>

#### ■累積尿中排泄率



## 6-3 排泄速度

「VII-6-2 排泄率」の項参照

## 7. 透析等による除去率

### アログリプチン

[外国人データ]

血液透析施行中の患者にアログリプチンとして50mgを単回投与したとき、3時間で7.2%が除去された。<sup>21)</sup>

### ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者〔ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者
- (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。〕
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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)

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬としないこと。
- (2) 原則として、以下の場合に、本剤の使用を検討すること。
  - 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25mg)及びピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)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25mg)単剤の治療により効果不十分な場合
  - 3) ピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)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ピオグリタゾ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。

#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 中等度以上の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス値が50mL/min未満<sup>\*</sup>)では、排泄の遅延によりアログリプチンの血中濃度が上昇するので本剤は使用せず、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤を併用すること。(【薬物動態】の項参照)  
※クレアチニンクリアランスに相当する血清クレアチニンの換算値：男性では>1.4mg/dL、女性では>1.2 mg/dL(年齢60歳、体重65kgの場合)
- (2) ピオグリタゾン塩酸塩の投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。
- (3) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高齢者に投与する場合は、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

次に掲げる患者又は状態

- (1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者[循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
- (2) 肝機能障害(【禁忌】の項参照)
- (3) 腎機能障害(【禁忌】、<用法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照)
- (4) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- (5) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]
- (6) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]
- (7) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (8) 過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]
- (9) 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)
- (10) 高齢者(<用法・用量に関連する使用上の注意>、「高齢者への投与」の項参照)

#### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
  - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
  - 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。

- 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、**定期的に心電図検査を行うなど十分に観察**し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (3) 本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、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。また、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。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- (4) 本剤とスルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、本剤の有効成分であるDPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- (5) ピオグリタゾン投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。(「その他の注意」の項参照)
- 1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
  - 3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- (6) 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)
- (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) 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。
- (9) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI  $\text{kg}/\text{m}^2$ )で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で $5\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上とする。
- (10) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (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。

- (12) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- (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DPP-4阻害剤と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。

## 7. 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。(【薬物動態】の項参照)

### 7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

### 7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
<b>糖尿病用薬</b> スルホニルウレア剤 グリメピリド、グリベンクラミド、 グリクラジド、トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物 等 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド、エキセナチド、 リキシセナチド SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン、 ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物、 トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物 等 インスリン製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。</li> <li>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。</li> </ul>
<b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b> ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用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。
<b>リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤</b>	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要に応じピオグリタゾンを増量すること。

## 8. 副作用

### 8-1 副作用の概要

承認時までの国内の臨床試験では、アログリプチンとして25mg及びピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回併用投与された165例中の42例(25.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の副作用は、上記の試験あるいはアログリプチン安息香酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩の各薬剤の試験・調査又は自発報告で認められているものである(自発報告による副作用の頻度は不明とした)。

### 8-2 重大な副作用と初期症状

- (1) **心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。**(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 循環血漿量の増加によると考えられる**浮腫**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。  
なお、**女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている**[ピオグリタゾン国内臨床試験：男性4.2%(29/687例)、女性12.2%(83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- (3) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) **低血糖**(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、**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。**
- (5) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする**横紋筋融解症**(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **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。

- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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)
- (10) 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。
- (11) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

### 8-3 その他の副作用

#### アログリプチン

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

注1) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

#### ピオグリタゾン

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 <sup>注3)</sup>		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 <sup>注4)</sup> 、心電図異常 <sup>注4)</sup> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 <sup>注5)</sup>		発疹、湿疹、痒疹		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 <sup>注6)</sup>		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、 $\gamma$ -GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 <sup>注7)</sup>	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 <sup>注8)</sup> 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 <sup>注9)</sup>

注3) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注4) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注5) このような場合には投与を中止すること。

注6) 発現頻度：AST(GOT)0.86% (11/1,272例)、ALT(GPT)0.94% (12/1,276例)、AL-P0.47% (6/1,272例)、 $\gamma$ -GTP 0.95% (12/1,263例)

注7) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注8) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

注9) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。

#### 8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### ■副作用の発現状況

調査症例数	165
副作用発現症例数	42
副作用発現症例率(%)	25.5
副作用発現件数	56

##### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(0.6)
前立腺癌	1(0.6)
血液およびリンパ系障害	2(1.2)
貧血	1(0.6)
鉄欠乏性貧血	1(0.6)
内分泌障害	1(0.6)
甲状腺腫	1(0.6)
代謝および栄養障害	4(2.4)
高脂血症	2(1.2)
低血糖症	1(0.6)
高尿酸血症	1(0.6)
神経系障害	2(1.2)
感覚鈍麻	1(0.6)
末梢性ニューロパチー	1(0.6)
眼障害	3(1.8)
糖尿病性網膜症	3(1.8)
心臓障害	1(0.6)
うっ血性心不全	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.2)
上気道の炎症	1(0.6)
呼吸困難	1(0.6)
胃腸障害	6(3.6)
腹部膨満	1(0.6)
便秘	1(0.6)
びらん性胃炎	1(0.6)
逆流性食道炎	1(0.6)
胃潰瘍	1(0.6)
歯肉炎	1(0.6)
裂孔ヘルニア	1(0.6)

副作用の種類	発現例数(%)
皮膚および皮下組織障害	5(3.0)
湿疹	2(1.2)
掻痒症	1(0.6)
発疹	1(0.6)
脱毛症	1(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	3(1.8)
側腹部痛	1(0.6)
筋肉痛	1(0.6)
四肢痛	1(0.6)
腎および尿路障害	1(0.6)
慢性腎不全	1(0.6)
生殖系および乳房障害	2(1.2)
良性前立腺肥大症	1(0.6)
前立腺炎	1(0.6)
全身障害および投与局所様態	12(7.3)
浮腫	5(3.0)
末梢性浮腫	3(1.8)
顔面浮腫	2(1.2)
無力症	1(0.6)
発熱	1(0.6)
臨床検査	6(3.6)
血圧上昇	3(1.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2(1.2)
癌胎児性抗原増加	1(0.6)
糖鎖抗原 19-9 増加	1(0.6)

(承認時集計：2011年7月)

#### 8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## 8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### ○禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### ○その他の副作用

発疹、掻痒、蕁麻疹、湿疹があらわれた場合には投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討し、慎重に投与すること。

## 10. 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。[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、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は授乳を中止させること。[アログリプチン及びピオグリタゾン<sup>23)</sup>では、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

## 11. 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)。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 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。]

## 15. その他の注意

---

- (1) ラット及びマウスにピオグリタゾンを経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。
- (2) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究(10年間の大規模コホート研究)において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。<sup>32~35)</sup>
- (3) 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)のモデル動物であるMinマウスにピオグリタゾンの類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。<sup>36, 37)</sup>

## 16. その他

---

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### 1-1 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### 1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

#### 1-3 安全性薬理試験

該当資料なし

#### 1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### 2-1 単回投与毒性試験

アログリプチン安息香酸塩

動物種	概略の致死量(mg/kg、アログリプチンとして)			
	経口		静脈内	
	♂	♀	♂	♀
ラット	> 1471	> 1471	> 25	> 25
イヌ	> 368	> 368	—	—

ラットにおいて、1471mg/kgまでの単回経口投与又は25mg/kgまでの単回静脈内投与を実施した結果、いずれの用量でも死亡は発生せず、投薬に起因する所見はなかった。

イヌでは92mg/kg以上で耳介及び顔面の赤色化、221mg/kg以上で体表温上昇及び自発運動低下、368mg/kgで流涎、顔面腫脹、嘔吐及び体表温低下がみられた。これらの変化はいずれも一過性であり、体重及び剖検では異常がなく、重度の急性毒性徴候はみられなかった。死亡例は最高用量の368mg/kgでも発現しなかった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg、ピオグリタゾンとして)	
	経口	
	♂	♀
ラット	> 1814	> 1814
マウス	> 1814	> 1814

(武田薬品・研究所)

## 2-2 反復投与毒性試験

### (1) 併用投与

動物種	投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット	13週間	0/0、0/4.5、30/14.5、 100/14.5、30/3.6	NA	併用による新たな毒性、各単剤による変化の増強、血漿中薬物濃度における明確な相互作用のいずれもなし

投与経路：経口、NA：該当せず

※アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩(アログリプチン及びピオグリタゾンとして表示)

(承認時資料：2011年7月)

### (2) 単独投与

アログリプチン安息香酸塩

動物種	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	4週間	0、30、100、300	300
	4週間	0、1333、1666、2000	< 1333
	13週間	0、100、400、1000	400
	26週間	0、100、400、900	400
イヌ	4週間	0、7.5、25、75	75
	13週間	0、10、30、90	90
	39週間	0、30、100、200	200

投与経路：経口、投与量及び無毒性量はアログリプチンとして表示

○ラットの反復投与試験において、初回の4週間試験では、いずれの用量においても毒性所見はなかった。用量を上げて実施した2回目の4週間試験では、1666mg/kg以上の群で投薬に起因した死亡が発生し、瀕死あるいは死亡に関連する変化として、体表温や自発運動低下などの瀕死期の一般状態異常に加えて、膀胱拡張、腎尿細管の拡張及び変性/壊死がみられた。1333mg/kg以上の群で被毛汚染、体重増加及び摂餌の抑制、血漿中ALP、コレステロール及び無機リンの高値並びにNa、Cl、アルブミン、A/G比の低値、膀胱の出血、炎症、粘膜上皮過形成並びに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少あるいは壊死、肝臓重量の高値及び肝細胞肥大などがみられた。

ラットの13週間試験では、1000mg/kg群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数、コレステロール及び無機リン酸の高値、小葉中心性の肝細胞肥大及び胸腺のリンパ球減少がみられた。1000mg/kgを投与した血漿中薬物濃度測定用サテライト動物の雌で死亡例が発現した。

ラットの26週間試験では、900mg/kg群で体重増加の抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数の高値がみられた。4週間休薬後、毒性は認められなかった。

○イヌの反復投与試験において、4週間試験では、75mg/kg群の雄で耳介の赤色化、顔面腫脹及び体表温の上昇が投薬初期にみられたが、投薬期間継続中に消失した。この他、いずれの用量においても毒性所見はなかった。

イヌの13週間試験では30mg/kg以上の群の雌で主として投薬第1週に顔面腫脹が観察され、体重増加は軽微に抑制された。90mg/kg群では雌に摂餌量の低値がみられたが、いずれの検査においても毒性学的に意義のある変化はみられなかった。

イヌの39週間試験では、投薬群に皮膚の赤色化及び腫脹が観察され、100及び200mg/kg群の摂餌量並びに200mg/kg群の体重で低値がみられたが、いずれの用量においても毒性所見はなかった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

#### ピオグリタゾン塩酸塩

動物種	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	13週間	3.6, 14.5, 57.1, 145.1	3.6
	26週間	9.1, 27.2, 90.7	27.2
	52週間	3.6, 14.5, 57.1, 145.1	< 3.6
	52週間	0.23, 0.91, 3.63	0.91
イヌ	13週間	1, 3, 10	3
	26週間	0.91, 2.72, 9.1	2.72
	52週間	1, 3, 10	1(♂)、3(♀)
サル	13週間	8, 32, 125	< 8
	52週間	1, 2, 8, 32	> 32

投与経路：経口、投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

ラットの13週間試験の14.5mg/kg以上、26週試験の90.7mg/kg及び52週試験の3.6mg/kg以上で、また、イヌの13週試験の10mg/kg、26週試験の9.1mg/kg、52週試験の雄の3mg/kg以上及び雌の10mg/kgで心重量の高値及び軽度な貧血がみられた。サルの13週試験では8mg/kg以上で心重量の高値傾向がみられたが、52週試験では32mg/kgにおいても心重量の変化はみられなかった。ラットの高用量を用いた13週試験では、高度の心肥大の持続による二次的変化と考えられる胸水貯留、両側性心房肥大及び肺重量の増加を主徴とする心機能障害の徴候及び単核細胞浸潤、線維増生及び心筋の巣状壊死が雄14.5mg/kg以上及び雌57.1mg/kg以上で認められた。これら反復投与毒性試験の成績から本薬の主要な標的器官は心臓と考えられた。

インスリンの生理作用の一つに腎尿細管でのナトリウムの再吸収を促進させる作用、すなわち抗利尿作用が報告されている。ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン感受性を増強させる作用を有するため、本薬が大量かつ長期間にわたって投与された場合には、インスリンの生理作用が過度に発現し、ナトリウムとともに再吸収された余剰な水は細胞内外に貯留されるか、循環血漿量あるいは血液量を増加させると考えられる。ラット、イヌ及びサルにおいて、本薬の投与により心重量の高値とともに循環血漿量あるいは血液量が増加した。

心重量の高値の成因については別途、心エコー等により詳細な解析を行った結果、循環血漿量の増加に起因する継続的な心臓への容量負荷によることが判明し、本薬による心肥大は適応あるいは代償性の変化と考えられた。また、貧血は循環血漿量の増加に起因した二次的な変化と考えられる。このほか、ラットでは脂肪組織の変化(脂肪細胞の肥大

及び過形成)及び骨に対する影響(胸骨骨形成異常及び大腿骨、脛骨骨端線閉鎖)がみられたが、イヌ及びサルではこれらの変化はなかった。

(武田薬品・研究所)

## 2-3 生殖発生毒性試験

### (1) 併用投与

#### ○胚・胎児発生に関する試験

動物種	投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット	妊娠 6～17日	0/40、30/40、 100/40、30/20	NA	併用による新たな毒性、胎児死亡、催奇形性なし

投与経路：経口、NA：該当せず

※アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩(アログリプチン及びピオグリタゾンとして表示)

(承認時資料：2011年7月)

### (2) 単独投与

#### アログリプチン安息香酸塩

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにアログリプチンとして0、100、500及び1000mg/kg/日を投与した結果、1000mg/kg群の雌雄に体重及び摂餌量の低値がみられ、同群の雄の異常精子率が高値を示したが、繁殖能への影響はみられなかったことから、雌雄親動物の一般毒性学的変化に対する無毒性量は500mg/kg/日、雄ラットの生殖能に対する無毒性量は500mg/kg/日、雌ラットの生殖能及び胚に対する無毒性量は1000mg/kg/日と結論した。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

○ラットにアログリプチンとして0、250、500及び1000mg/kg/日を投与した結果、1000mg/kg群の母動物で体重及び摂餌量の低値がみられ、同群の胎児で体重の低値及びそれに関連すると考えられる骨化遅延がみられたことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも500mg/kg/日と結論した。

○ウサギにアログリプチンとして0、100、200、500及び700mg/kg/日を投与した結果、500mg/kg以上の群で母動物に死亡、体重減少及び摂餌量の低値がみられ、700mg/kg群では多くの例が死亡した。胎児でも500mg/kg群において体重の低値及びそれに関連すると考えられる骨化遅延がみられたことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも200mg/kg/日と結論した。

#### 3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

ラットにアログリプチンとして0、250、500及び1000mg/kg/日を投与した結果、500mg/kg以上の群の母動物で体重増加及び摂餌量の低値がみられ、500mg/kg以上の群のF1児で体重の低値、1000mg/kg群のF1児で死産児率の高値、生後4日までの生存率の低値並びに運動性及び学習・記憶への影響がみられたことから、母動物及びF1児に対する無毒性量はいずれも250mg/kg/日と結論した。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

ピオグリタゾン塩酸塩

	動物種	投与期間・時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				親	胎児・出生児
Seg I	ラット	♂：交配前10週から剖検前日 ♀：交配前2週から妊娠19日 あるいは分娩後21～23日	10、20、40	< 10	< 10
	ラット	♂：交配前10週から剖検前日 ♀：交配前2週から妊娠19日 あるいは分娩後21～23日	0.3、1、3、10	3	10
Seg III	ラット	12日(妊娠6～17日)	20、40、80	< 20	< 20
	ラット	12日(妊娠6～17日)	1、3、10、20	3	10
	ウサギ	13日(妊娠6～18日)	40、80、160	40	80
Seg III	ラット	4週(妊娠15～分娩後21日)	10、20、40	< 10	< 10
	ラット	4週(妊娠15～分娩後22日)	0.3、1、3、10	1	3

投与経路：経口、投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

親動物の観察で、Seg I のラット雄10mg/kgで摂餌量の増加を伴った体重増加の促進、雌で妊娠中に摂餌量の高値がみられたが、生殖機能には異常はなかった。Seg II のラット10及び20mg/kgでは体重増加の抑制(妊娠14～20日)、20mg/kg以上で体重増加の促進(妊娠6～12日)、摂餌量の高値、40mg/kg以上で妊娠期間の延長がみられた。Seg II のウサギ160mg/kgで1例が死亡し、1例が流産した。また、80mg/kg以上で糞便量の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。Seg III のラット3mg/kg以上でも摂餌量の高値がみられた。上記試験でみられた摂餌量の高値は本薬の薬理作用に起因した変化であると考えられた。

胚・胎児の観察では、Seg I のラット20mg/kg以上で胎児体重の低値及び内臓変異発現率の高値がみられた。Seg II のラット20mg/kg以上で胚・胎児死亡率の高値及び胎盤重量の高値、80mg/kgで胎児体重の低値がみられた。Seg II のウサギ160mg/kgでも胚・胎児死亡率の高値がみられた。

出生児の観察では、Seg I のラット10mg/kg以上に体重の低値及び形態分化・機能発達の遅延がみられた。Seg II のラット40mg/kg以上で死産児数の高値、生存率の低値がみられ、80mg/kgでは出生時体重の低値もみられた。Seg III のラット10mg/kg以上に体重の低値及び形態分化・行動・機能発達の遅延がみられた。

(武田薬品・研究所)

## 2-4 その他の特殊毒性

### アログリプチン安息香酸塩

#### (1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験のいずれにおいても陰性であった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

## (2) がん原性試験

○マウスにアログリプチンとして0、50、150及び300mg/kg/日を2年間強制経口投与した結果、発がん性は認められず、生存率においても投薬の影響は認められなかった。その他の検査項目においても投薬に起因した変化はなく、無毒性量は300mg/kg/日と考えられた。

○ラットではアログリプチンとして0、75、400及び800mg/kg/日を2年間強制経口投与した結果、発がん性は認められず、生存率においても投薬の影響は認められなかった。非腫瘍性病変としては、肺の肺胞組織球症の頻度及び程度の増加(800mg/kg群の雌雄)、肝臓の門脈周囲性肝細胞空胞化の頻度及び程度の軽度な増加(400及び800mg/kg群の雌雄)、膀胱移行上皮細胞の単純過形成の頻度増加(400mg/kg群の雄及び800mg/kg群の雌雄)、精巣精細管の両側性変性/萎縮の増加及び精巣上体の精子減少/生殖細胞残屑(400及び800mg/kg群の雄)並びに前立腺における炎症の頻度増加(800mg/kg群の雄)が認められた。従って、ラットにおける非腫瘍性病変の無毒性量は75mg/kg/日であった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

## (3) 光毒性試験

有色ラットにおいてメラニン親和性が認められたことから、ヘアレスマウスを用いて*in vivo*光毒性試験を実施した結果、光毒性作用は陰性であった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

## (4) サルにおける皮膚毒性試験

類薬においてサルの皮膚での壊死性病変の発現が報告されたことから、カニクイザルにアログリプチンとして0、3、10及び30 mg/kg/日を13週間経口投与し、皮膚毒性を中心とした毒性について検討した結果、異常は認められなかった。

(ネシーナ錠承認時資料：2010年4月)

## ピオグリタゾン塩酸塩

### (1) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性はみられなかった。また、CHO細胞、AS52細胞及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても突然変異誘発作用はなかった。CHL細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験では染色体及び小核の増加はみられず、さらに、ラットの肝細胞を用いたUDS試験ではDNA損傷作用はなかった。

(武田薬品・研究所)

### (2) がん原性試験

動物種	投与期間	投与量(mg/kg/日)	試験結果
ラット	24ヵ月	♂：0.9、3.6、7.3、14.5、57.1 ♀：0.9、3.6、14.5、57.1	低頻度の膀胱腫瘍 ♂：≥ 3.6mg/kg/日 ♀：陰性
マウス	24ヵ月	2.7、9.1、27.2、90.7	陰性

投与経路：経口、投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示

3.6mg/kg以上の雄ラットにおいて、低頻度の膀胱移行上皮の腫瘍がみられた。なお雌ラット及び雌雄マウスにおいては、いずれの組織・器官においても腫瘍原性はなかった。膀胱の増殖性病変を示したラットの約60%に結石等の石灰化に関連した病理組織所見が付随してみられ、膀胱腫瘍と尿結石あるいは尿中結晶等との関連性が示唆された。そこで、さらにラット主要尿中代謝物の変異原性、結石の成分及び本薬を投与したラットの尿性状について検討するとともに文献的考察を加えた結果、本薬は代謝物を含めて変異原性はなく、本薬の投与によりラット尿性状に変化が生じ、ときに膀胱上皮に腫瘍を含む増殖性病変を誘発したものと考えられた。本薬による膀胱腫瘍はラットに特異的であると推察された。

(武田薬品・研究所)

### (3) その他

本薬の代謝物M-II、M-III、M-IV及びM-Vのマウス単回投与毒性試験では、それらの毒性は原薬と同等かあるいは弱かった。M-IVのイヌ反復投与毒性試験の中及び高用量では、原薬と同様の毒性変化がみられた。また、類縁物質Iをピオグリタゾン塩酸塩に混合して投与、あるいは暴露したラットの亜急性毒性試験及び変異原性試験において、新たな毒性の発現及び毒性の増強はなかった。

(武田薬品・研究所)

## X：管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：リオベル配合錠LD、リオベル配合錠HD  
注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：アログリプチン安息香酸塩 該当しない  
ピオグリタゾン塩酸塩 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

3年  
(外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 4-1 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### 4-2 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、患者には服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- 本剤は低血糖を起こすことがあるので、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。また、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。
- 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。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

配合錠LD 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)  
配合錠HD 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)

### 7. 容器の材質

PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱  
バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤、ポリプロピレンキャップ、紙箱

8. 同一成分・同効薬 \_\_\_\_\_

同一成分薬：なし

同 効 薬：アログリプチン安息香酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩等の糖尿病用薬

9. 国際誕生年月日 \_\_\_\_\_

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 \_\_\_\_\_

	承認年月日	承認番号
リオバル配合錠LD	2011年7月1日	22300AMX00590
リオバル配合錠HD		22300AMX00589

11. 薬価基準収載年月日 \_\_\_\_\_

2011年9月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 \_\_\_\_\_

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 \_\_\_\_\_

該当しない

14. 再審査期間 \_\_\_\_\_

ネシーナ錠(再審査期間8年)の残余期間：2011年7月1日～2018年4月15日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 \_\_\_\_\_

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード \_\_\_\_\_

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
リオバル配合錠LD	120860301	3969103F1024	622086001
リオバル配合錠HD	120861001	3969103F2020	622086101

17. 保険給付上の注意 \_\_\_\_\_

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Kaku K, et al. : Diabetes Obes Metab. 2011 ; 13(11) : 1028 [HB11J137]
- 2) アログリプチンの臨床試験成績(第Ⅱ/Ⅲ相 チアゾリジン薬併用長期継続投与試験)(社内資料) [HB10L634]
- 3) Yamasaki Y, et al. : Tohoku J Exp Med. 1997 ; 183(3) : 173 [HB98D306]
- 4) 池田 衡, 他 : 薬理と治療. 1997, 25(2) : 337 [HB97C063]
- 5) Sugiyama Y, et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1990 ; 40( I ) : 263 [HB97B193]
- 6) Murase K, et al. : Diabetologia. 1998, 41(3) : 257 [HB98C005]
- 7) Sugiyama Y, et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1990 ; 40( I ) : 436 [HB97B194]
- 8) Kawamori R, et al. : Diabetes Res Clin Pract. 1998 ; 41(1) : 35 [HB98I233]
- 9) Moritoh Y, et al. : Br J Pharmacol. 2009 ; 157(3) : 415 [HB09F146]
- 10) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料) [HB10L632]
- 11) Lee B, et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 589(1-3) : 306 [HB08I180]
- 12) アログリプチンの薬物動態試験成績①(単回投与)(社内資料) [HB10L611]
- 13) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2011 ; 27(9) : 1781 [HB11H379]
- 14) Asakawa T, et al. : Life Sci. 2009 ; 85(3-4) : 122 [HB09G337]
- 15) Feng J, et al. : J Med Chem. 2007 ; 50(10) : 2297 [HB10C172]
- 16) Moritoh Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 588(2-3) : 325 [HB08H016]
- 17) Hayakawa T, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1996 ; 223(2) : 439 [HB97B195]
- 18) アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤の生物学的同等性試験成績(社内資料) [HB11J223]
- 19) アログリプチンの薬物動態試験成績③(加齢の影響の検討)(社内資料) [HB10L617]
- 20) 荻原 俊男, 他 : 臨床と研究. 1997 ; 74(5) : 1307 [HB97E426]
- 21) アログリプチンの腎機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料) [HB10L618]
- 22) アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤の薬物動態試験成績(食事の影響の検討)(社内資料) [HB11J223]
- 23) 前芝 良宏, 他 : 薬理と治療. 1996 ; 24(12) : 2597 [HB97B191]
- 24) アログリプチンの肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料) [HB10L619]
- 25) Wittayalertpanya S, et al. : J Med Assoc Thai. 2006 ; 89(12) : 2116 [HB07C216]
- 26) アログリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料) [HB10L614]
- 27) Kiyota Y, et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1997 ; 47( I ) : 22 [HB97B337]
- 28) アログリプチンの代謝に関する検討(社内資料) [HB10L615]
- 29) ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系マイクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料) [HB10C170]
- 30) ピオグリタゾンのチトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料) [HB10C171]
- 31) 東 純一, 他 : 臨床と研究. 1997 ; 74(6) : 1627 [HB97F260]
- 32) Lewis JD, et al. : JAMA. 2015 ; 314 : 265 [HB15G459]
- 33) Korhonen P, et al. : BMJ. 2016 ; 354 : i3903
- 34) Azoulay L, et al. : BMJ. 2012 ; 344 ; e3645
- 35) Hsiao FY, et al. : Drug Safety. 2013 ; 36(8) : 643
- 36) Saez E, et al. : Nature Medicine. 1998 ; 4(9) : 1058 [HB99A482]
- 37) Lefebvre AM, et al. : Nature Medicine. 1998 ; 4(9) : 1053 [HB98L156]
- 38) アログリプチンにピオグリタゾン又はプラセボを併用投与した製造販売後臨床試験成績(社内資料)

## 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

配合処方異なるが、米国等で販売されている。(2016年7月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

#### 【使用上の注意】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。[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、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は授乳を中止させること。[アログリプチン及びピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

#### 米国の添付文書(販売名：OSENi、2016年12月改訂)

##### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Limited data with OSENi in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see *Clinical Considerations*].

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when pioglitazone was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures up to 5 and 35 times the 45 mg clinical dose, respectively, based on body surface area. No adverse developmental effects were observed when alogliptin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 180 and 149 times the 25 mg clinical dose, respectively, based on plasma drug exposure (AUC) [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

##### Clinical Considerations

##### Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, still birth and delivery complications.

Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.

controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.

## Data

### Animal Data

#### *Alogliptin and Pioglitazone*

Co-administration of 100 mg/kg alogliptin and 40 mg/kg pioglitazone (39 and 10 times the 25 mg and 45 mg clinical doses, respectively, based on body surface area) to pregnant rats during organogenesis slightly augmented pioglitazone-related fetal effects of delayed development and reduced fetal weights but did not result in embryofetal mortality or teratogenicity.

#### *Alogliptin*

Alogliptin administered to pregnant rabbits and rats during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects at doses of up to 200 mg/kg and 500 mg/kg, or 149 times and 180 times, the 25 mg clinical dose, respectively, based on plasma drug exposure (AUC).

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

No adverse developmental outcomes were observed in offspring when alogliptin was administered to pregnant rats during gestation and lactation at doses up to 250 mg/kg (~ 95 times the 25 mg clinical dose, based on AUC).

#### *Pioglitazone*

Pioglitazone administered to pregnant rats during organogenesis did not cause adverse developmental effects at a dose of 20 mg/kg (~5-times the 45 mg clinical dose), but delayed parturition and reduced embryofetal viability at 40 and 80 mg/kg, or  $\geq 9$ -times the 45 mg clinical dose, by body surface area. In pregnant rabbits administered pioglitazone during organogenesis, no adverse developmental effects were observed at 80 mg/kg (~35-times the 45 mg clinical dose), but reduced embryofetal viability at 160 mg/kg, or ~69-times the 45 mg clinical dose, by body surface area. When pregnant rats received pioglitazone during late gestation and lactation, delayed postnatal development, attributed to decreased body weight, occurred in offspring at maternal doses of 10 mg/kg and above or  $\geq 2$  times the 45 mg clinical dose, by body surface area.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of pioglitazone or alogliptin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Pioglitazone and alogliptin are present in rat milk; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for OSENI and any potential adverse effects on the breastfed infant from OSENI or from the underlying maternal condition.

## XIII. 備 考

その他の関連資料

---

該当しない

