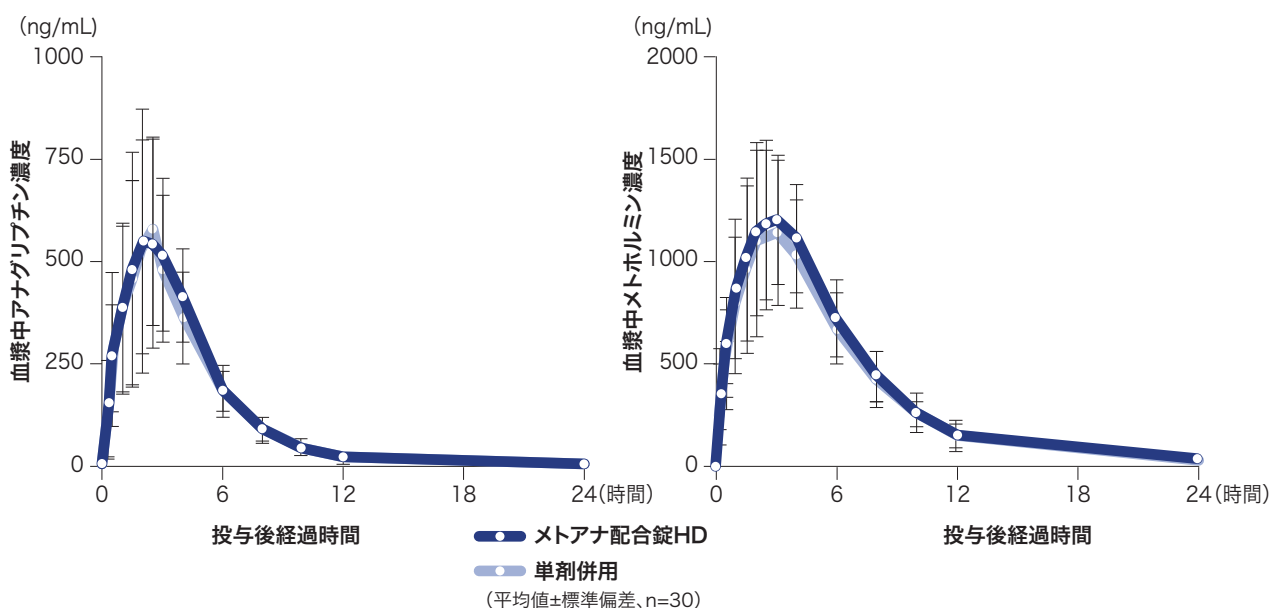


1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における血漿中濃度(単回経口投与、生物学的同等性)⁶⁾

健康成人男子30例にメトアナ配合錠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、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、以下の通りであった。アナグリプチンの幾何平均の比(メトアナ配合錠HD/単剤併用)は AUC_{0-24h} 1.0505[90%信頼区間: 1.0076~1.0952]、 C_{max} 1.0946[90%信頼区間: 0.9903~1.2099]、メトホルミンの幾何平均の比(メトアナ配合錠HD/単剤併用)は AUC_{0-24h} 1.0623[90%信頼区間: 1.0036~1.1244]、 C_{max} 1.0850[90%信頼区間: 1.0175~1.1569]となり、いずれも生物学的同等性の判定基準(0.80~1.25)の範囲内であったことから、生物学的同等性が認められた。

■ アナグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移(空腹時単回経口投与)



■ 薬物動態学的パラメータ(空腹時単回経口投与)

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

平均値±標準偏差、n=30

対 象：健康成人男子(30例)

方 法：メトアナ配合錠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、血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを検討した。

(2) 食事の影響⁷⁾

健康成人男子12例にメトアナ配合錠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の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、空腹時投与と比較してアナグリプチンでそれぞれ13.9%減少及び10.5%減少し、メトホルミンでそれぞれ5.6%減少及び2.3%増加した。

対 象：健康成人男子(12例)

方 法：メトアナ配合錠HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)をクロスオーバー法により空腹時及び食後に単回経口投与し、血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを検討した。

(3) 高齢者における血漿中アナグリプチン濃度⁸⁾

食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者にアナグリプチン100mgを1日2回(朝食直前)、12週間投与し、年齢(高齢者:65歳以上13例、非高齢者:65歳未満56例)による層別解析を実施した。その結果、高齢者の非高齢者に対する血漿中アナグリプチン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-2h} の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.97(0.65~1.45)及び1.05(0.72~1.55)であり、年齢による大きな差は認められなかった。

(4) 腎機能障害患者における血漿中アナグリプチン濃度(外国人データ)⁹⁾

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(ESRD)患者及び健康成人にアナグリプチン400mgを空腹時単回経口投与したとき、各腎機能障害患者群(軽度、中等度、重度、ESRD)の健康成人に対する血漿中アナグリプチン濃度の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.65(1.22~2.25)、1.76(1.28~2.43)、2.70(1.99~3.66)、3.22(2.37~4.38)であり、腎機能の低下に伴う $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められた。 C_{max} は腎機能障害の影響をわずかに受ける程度であった。

ESRD患者がアナグリプチン投与後に血液透析を実施したとき、投与量の12.6%が透析液中に除去された。

■ 薬物動態学的パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
軽度 (n=6)	3,349 (26.1)	1.0 (0.5, 2.0)	12,533 (27.1)	7.17 (45.6)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.40 (0.96 ~2.03)	—	1.65 (1.22 ~2.25)	0.75 (0.50 ~1.11)
中等度 (n=6)	2,769 (42.6)	2.0 (0.5, 3.0)	13,370 (36.0)	6.84 (44.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.15 (0.79 ~1.68)	—	1.76 (1.28 ~2.43)	0.71 (0.47 ~1.08)
重度 (n=6)	2,991 (32.0)	0.8 (0.5, 3.0)	20,446 (26.1)	7.25 (20.4)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.25 (0.85 ~1.82)	—	2.70 (1.99 ~3.66)	0.76 (0.51 ~1.13)
ESRD患者 (n=6)	3,396 (38.6)	1.0 (0.5, 4.0)	24,437 (28.5)	8.54 (18.0)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.41 (0.97 ~2.06)	—	3.22 (2.37 ~4.38)	0.89 (0.60 ~1.33)
健康成人 (n=6)	2,401 (34.6)	1.5 (0.5, 2.0)	7,582 (25.5)	9.58 (39.9)

幾何平均値(CV%) (T_{max} は中央値(最小値、最大値))

軽度: $60 \leq Ccr < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、中等度: $30 \leq Ccr < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、重度: $15 \leq Ccr < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$

ESRD: 血液透析で治療中

対 象: 軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者、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)

方 法: アナグリプチン400mgを空腹時単回経口投与

■ 警告 ■ (抜粋)

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと) ■ (抜粋)

(2)次に示す状態の患者

2) 中等度以上の腎機能障害 3) 透析患者(腹膜透析を含む) 4) 重度の肝機能障害

■ 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。

(5) 肝機能障害患者における血漿中アナグリプチン濃度(外国人データ)¹⁰⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh Class B)及び健康成人にアナグリプチン400mgを空腹時単回経口投与したとき、肝機能障害患者の健康成人に対する血漿中アナグリプチン濃度の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.07(0.78~1.48)、1.17(0.93~1.47)及び0.71(0.48~1.04)であった。

2. 吸収(外国人データ)¹¹⁾

<アナグリプチン>

健康成人男子6例に $[^{14}C]$ アナグリプチン100mgを空腹時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

<アナグリプチン>

(1) 組織分布(ラット)¹²⁾

アルビノラットに $[^{14}C]$ アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、組織内放射能濃度は投与後30分又は6時間に最高濃度を示した。胃、小腸、腎臓、肝臓及び膀胱などの組織内放射能濃度が高く、眼球、中枢組織、白色脂肪の放射能濃度は低く、各組織に移行した放射能は、投与後72時間では最高濃度の10%以下に、投与後120時間では最高濃度の7%以下に減少した。生殖器への特異的な分布は認められなかった。

有色ラットに $[^{14}C]$ アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、メラニン非含有組織の放射能濃度はアルビノラットと同様であったが、メラニン含有組織においては、虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜及び強膜の放射能濃度が高く、各組織からの消失はメラニン非含有組織と比較して遅延した。

(2) 胎盤通過性(ラット)¹²⁾

妊娠ラットに $[^{14}C]$ アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、胎児組織に移行した放射能の AUC_{0-48h} は母体血漿の0.51倍以下であった。

(3) 乳汁中への移行性(ラット)¹³⁾

哺育中ラットに $[^{14}C]$ アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められ、乳汁/血漿中濃度比は3.35~14.25であった。乳汁中に移行した放射能は血漿中濃度の低下に対応して消失した。

■使用上の注意■(抜粋)

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 (2) 軽度~中等度の肝機能障害 (8) 高齢者
2. 重要な基本的注意 (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。
 - 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。
 - 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ため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。
5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、次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。
 - (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
 - (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ため、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

(4)血清たん白結合率 (*in vitro*)¹²⁾

[¹⁴C]アナグリプチンを10~100,000ng/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。

(5)血球移行率 (*in vitro*)¹²⁾

[¹⁴C]アナグリプチンを10~100,000ng/mLの濃度でヒト血液に添加したとき、血球移行率は21.3~24.9%であった。

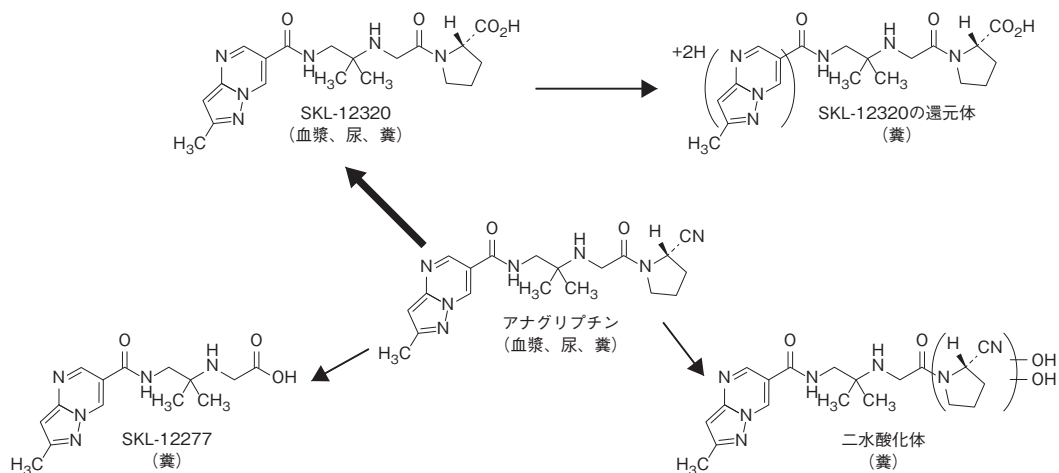
4.代謝

<アナグリプチン>

(1)健康成人(外国人データ)¹¹⁾

健康成人男子6例に[¹⁴C]アナグリプチン100mgを空腹時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(12時間後までの血漿中の存在割合としてアナグリプチン66.0%、SKL-12320 22.3%)。投与後72時間までの糞中にはアナグリプチン及びSKL-12320が認められ(投与量に対する割合として、それぞれ4.14%、11.73%)、これら以外にSKL-12277(0.79%)、二水酸化体(0.24%)、SKL-12320の還元体(0.05%)及び未同定代謝物2種類(0.27%及び0.15%)が認められた。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50.69%、SKL-12320が29.18%であった。

■ アナグリプチンのヒトにおける推定代謝経路



(2) *in vitro* 試験¹⁴⁾

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 μ 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 μ 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。

アナグリプチンの不活性代謝物である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。

<メトホルミン塩酸塩>

健康成人(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人に[¹⁴C]メトホルミン塩酸塩500mgを経口及び静脈内投与(それぞれ5例及び3例)した結果、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

<アナグリプチン>

(1)尿中排泄率^{16,17)}

健康成人男子6例にアナグリプチン100mgを空腹時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49.87%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。

健康成人男子6例にアナグリプチン200mgを1日2回(朝食時及び夕食時・食直前)、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。

(2)尿中及び糞中排泄率(外国人データ)¹¹⁾

健康成人男子6例に[¹⁴C]アナグリプチン100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後168時間までに総放射能の73.20%が尿中に、24.98%が糞中に排泄され、回収率は98.18%であった。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46.55%及び4.14%であった。

(3)*in vitro*試験¹³⁾

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)などの基質であることが示された。また、有機アニオントランスポーター(hOAT3)及び有機カチオントランスポーター(hOCT2)に対する弱い阻害作用が認められた(IC₅₀値:25.2及び33.8μg/mL)。

<メトホルミン塩酸塩>

(1)尿中排泄率(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人5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。

(2)*in vitro*試験¹⁸⁾

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.薬物相互作用

(1)アナグリプチンとその他の薬剤

① ミグリトール¹⁹⁾

食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者18例にアナグリプチン100mgを1日2回とミグリトール50mgを1日3回、3日間併用経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ58.4%及び22.9%減少し、ミグリトールはそれぞれ14.2%及び27.0%増加した。

② グリベンクラミド(外国人データ)²⁰⁾

健康成人15例にアナグリプチン400mgを1日1回、5日間単独投与した後、グリベンクラミド5mgと単回併用経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ1%増加及び5%減少し、グリベンクラミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ44%及び7%増加した。

③ プロベネシド^{※,21)}

健康成人11例にアナグリプチン100mg単回単独投与後、プロベネシド1,000mgを1日2回、3日間単独投与した後、アナグリプチン100mgと単回併用経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ53.9%及び80.6%増加した。

※プロベネシド：有機アニオントランスポーター(hOAT1、hOAT3)の阻害剤

④ ジゴキシ[†](外国人データ)²²⁾

健康成人20例に定常状態のジゴキシ(0.25mg、1日1回)と併用してアナグリプチン400mgを1日1回、5日間反復経口投与したとき、ジゴキシの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ49%及び18%増加した。

†ジゴキシ：P糖たん白の基質

メトホルミン塩酸塩、ピオグリタゾン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。

⑤ メトホルミン⁵⁾

食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者18例にアナグリプチン100mgを1日2回とメトホルミン500mgを1日2回、3日間併用経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ7.2%及び6.2%増加し、メトホルミンはそれぞれ1.3%減少及び10.5%増加した。

⑥ ピオグリタゾン(外国人データ)²³⁾

健康成人16例にピオグリタゾン45mgを1日1回、7日間単独投与した後、アナグリプチン400mgを1日1回、5日間併用経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ15%及び7%増加し、ピオグリタゾンはそれぞれ20%及び7%、ピオグリタゾン代謝物M-IIはそれぞれ11%及び9%、M-IIIはそれぞれ7%及び2%、M-IVはそれぞれ3%及び3%減少した。

⑦ シクロスポリン[‡](外国人データ)²⁴⁾

健康成人19例にアナグリプチン400mgを1日1回、4日間単独投与した後、シクロスポリン600mgと単回併用経口投与したとき、アナグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ25%及び20%増加した。

‡シクロスポリン：P糖たん白の阻害剤

■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。

(2)メトホルミン塩酸塩とその他の薬剤(外国人データ)

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²⁵⁾。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²⁶⁾。

バ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-∞}が74%増加し、腎クリアランスが52%減少した²⁷⁾。

各薬剤の用法・用量については、製品の添付文書をご確認下さい。

■使用上の注意■(抜粋)

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
(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
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。
(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。
3. **相互作用 併用注意**(併用に注意すること) 薬剤名等：ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質(ゲンタマイシン等)、利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)、糖尿病用薬(スルホニルウレア剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害剤、インスリン製剤等)、血糖降下作用を増強する薬剤(β -遮断薬、サリチル酸製剤、モノアミン酸化酵素阻害薬、フィブラート系薬剤、たん白同化ホルモン剤等)、血糖降下作用を減弱する薬剤(アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、卵胞ホルモン、利尿剤、ピラジナミド、イソニアジド、ニコチン酸、フェノチアジン系薬剤等)、シメチジン、ドルテグラビル、バンデタニブ、ジゴキシン