

## 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2018(2019年更新版)に準拠して作成

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－

アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

劇薬、処方箋医薬品

**メトアナ<sup>®</sup>配合錠LD**  
**メトアナ<sup>®</sup>配合錠HD**METOANA<sup>®</sup> Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	メトアナ配合錠 LD：1錠中アナグリプチン 100mg 及び 「日局」メトホルミン塩酸塩 250mg メトアナ配合錠 HD：1錠中アナグリプチン 100mg 及び 「日局」メトホルミン塩酸塩 500mg
一般名	和名：アナグリプチン（JAN） メトホルミン塩酸塩（JAN） 洋名：Anagliptin（JAN, r-INN） Metformin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 販売開始年月日：2018年11月21日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト <a href="https://med.sk-net.com/">https://med.sk-net.com/</a>

本IFは2024年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988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I Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

## 2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I F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。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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もあり、その取り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

I F 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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F 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。

(2018 年 10 月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法，定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
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	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	25
2.	薬物速度論的パラメータ	30
3.	母集団（ポピュレーション）解析	30
4.	吸収	31
5.	分布	31
6.	代謝	33
7.	排泄	34
8.	トランスポーターに関する情報	35
9.	透析等による除去率	35
10.	特定の背景を有する患者	35
11.	その他	37
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	38
2.	禁忌内容とその理由	38
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5.	重要な基本的注意とその理由	39
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	41
7.	相互作用	42
8.	副作用	46
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	49
10.	過量投与	49
11.	適用上の注意	49
12.	その他の注意	49
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	51
2.	毒性試験	52
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	56
2.	有効期間	56
3.	包装状態での貯法	56
4.	取扱い上の注意	56
5.	患者向け資材	56
6.	同一成分・同効薬	56
7.	国際誕生年月日	56
8.	製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	56
9.	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	57
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	57
11.	再審査期間	57
12.	投薬期間制限に関する情報	57
13.	各種コード	57
14.	保険給付上の注意	57

X I. 文献	
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	59
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	61
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	62
2. その他の関連資料	62

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

メトアナ配合錠 LD・HD は、アナグリプチン（ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬、以下 DPP-4 阻害薬）100mg とメトホルミン塩酸塩（ビグアナイド薬、以下 BG 薬）250mg 又は 500mg を組み合わせた配合錠である。

アナグリプチンは、株式会社三和化学研究所で創製され、2012 年 9 月に製造販売承認を受けたインスリン分泌促進系に分類される DPP-4 阻害薬である。メトホルミン塩酸塩はインスリン抵抗性改善系に分類される BG 薬である。2 型糖尿病治療における両剤の併用療法は、各単剤療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に検討される選択肢の一つとなっている。

一方で錠剤数の増加は、服薬アドヒアランス低下の懸念がある。配合錠は、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するため、患者のアドヒアランスの向上が期待できると考えられる<sup>1)</sup>。

以上の背景から、1 回の服薬錠数を 1 錠に減少可能なメトアナ配合錠は、服薬の利便性を高めてアドヒアランスを向上することで、良好な血糖コントロールに寄与すると考えられる。

アナグリプチン又はメトホルミン塩酸塩単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対して、それぞれメトホルミン塩酸塩又はアナグリプチンを追加投与した結果、いずれにおいても両剤併用の有効性及び安全性が示されたことから、株式会社三和化学研究所は 2017 年 11 月にメトアナ配合錠 LD・HD の承認申請を行い、2018 年 9 月 21 日に「2 型糖尿病<sup>注)</sup>」という効能又は効果で製造販売承認を受けた。

2024 年 9 月、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)イからハマまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

注) 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

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アナグリプチン (DPP-4 阻害薬) とメトホルミン塩酸塩 (BG 薬) の配合錠であり、各単剤による併用療法よりも服薬錠数が減ることから、服薬アドヒアランスの向上が期待できる<sup>1)</sup>。
- (2) アナグリプチン単剤による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者において、メトホルミンの用量に依存する血糖コントロール改善作用を示した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) メトホルミン塩酸塩単剤による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者において、血糖コントロール改善作用を示した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 重大な副作用として乳酸アシドーシス、低血糖、腸閉塞、急性膵炎、類天疱瘡、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症があらわれることがある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

アナグリプチン 100mg に加え、メトホルミン塩酸塩 250mg を含有するメトアナ配合錠 LD とアナグリプチン 100mg とメトホルミン塩酸塩 500mg を含有するメトアナ配合錠 HD の 2 規格がある。(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作 成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

承認条件として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付されていた。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたと PMDA に判断され、承認条件を継続すべきとの判断はなされなかったため、2024年9月に添付文書の「21. 承認条件」の記載を削除した。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メトアナ<sup>®</sup>配合錠 LD

メトアナ<sup>®</sup>配合錠 HD

#### (2) 洋名

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

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

#### (3) 名称の由来

配合成分であるメトホルミン (Metformin) とアナグリプチン (Anagliptin) から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アナグリプチン (JAN)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Anagliptin (JAN, r-INN)

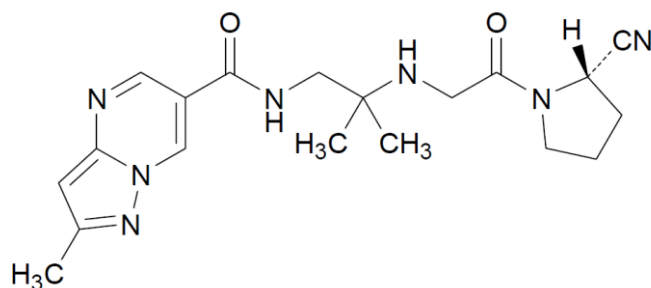
Metformin Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム (stem)

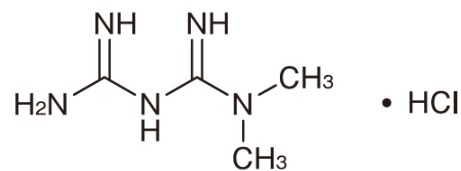
アナグリプチン : -gliptin ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-4 阻害薬

メトホルミン塩酸塩 : -formin フェンホルミン誘導体

### 3. 構造式又は示性式



アナグリプチン



メトホルミン塩酸塩

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :

アナグリプチン : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

メトホルミン塩酸塩 : C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>•HCl

分子量：

アナグリプチン : 383.45

メトホルミン塩酸塩 : 165.62

5. 化学名（命名法）又は本質

アナグリプチン

*N*-[2-({2-[(2*S*)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl} amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamide (IUPAC)

メトホルミン塩酸塩

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

SK-1501

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

アナグリプチン : 白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

メトホルミン塩酸塩 : 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

アナグリプチン

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	溶解度	「日局」による溶解性の表現
アセトニトリル	>1g/3mL、<3g/3mL	溶けやすい
メタノール	>1g/3mL、<3g/3mL	溶けやすい
エタノール (99.5)	>0.1g/3mL、<0.3g/3mL	やや溶けやすい
2-プロパノール	>0.03g/30mL、<0.3g/3mL	溶けにくい
ヘキサン	<0.03g/30mL	極めて溶けにくい

###### 2) 水溶液に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	溶解度	「日局」による溶解性の表現
水	>1g/mL	極めて溶けやすい
溶出試験第1液 (pH1.2)	>1g/mL	極めて溶けやすい
0.05mol/L酢酸・酢酸 ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	>1g/mL	極めて溶けやすい
溶出試験第2液 (pH6.8)	>1g/mL	極めて溶けやすい

メトホルミン塩酸塩

溶媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量	「日局」による溶解性の表現
水	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
酢酸(100)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

アナグリプチン : 吸湿性はない。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

アナグリプチン 融点 : 117～119℃

メトホルミン塩酸塩 融点 : 約 221℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

アナグリプチン : pKa=6.71

## (6) 分配係数

アナグリプチン : 0.46 (1-オクタノール/水)

## (7) その他の主な示性値

アナグリプチン

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = -107 \sim -113^\circ$  (脱水物に換算したもの 0.25g、水、50mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

アナグリプチン

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25°C、60%RH	48カ月	内：ポリエチレン袋 (二重) 外：パウードラム	規格内	
加速試験	40°C、75%RH	6カ月	内：ポリエチレン袋 (二重) 外：パウードラム	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	3カ月	褐色ガラス瓶	規格内
	湿度	60°C、75%RH	3カ月	褐色ガラス瓶	性状、旋光度、類縁物質、水分、定量に変化が認められた(規格外)。
		40°C、75%RH	6カ月	褐色ガラス瓶	規格内
	光	25°C、D65光源、2000lx	25日	石英シャーレ	規格内

測定項目：性状、確認試験、旋光度、類縁物質、水分、定量

参考として結晶形(苛酷試験のみ)

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

アナグリプチン : (1)紫外可視吸光度測定法  
(2)赤外吸収スペクトル測定法

メトホルミン塩酸塩 : 「日局」メトホルミン塩酸塩の確認試験法に準拠する。

(1)紫外可視吸光度測定法  
(2)赤外吸収スペクトル測定法  
(3)塩化物の定性反応

定量法

アナグリプチン : 液体クロマトグラフィー

メトホルミン塩酸塩 : 「日局」メトホルミン塩酸塩の定量法に準拠する。

電位差滴定法






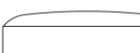
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		メトアナ配合錠LD	メトアナ配合錠HD
外形	表		
	裏		
	側面		
長径		15.0mm	18.2mm
短径		6.4mm	7.7mm
厚さ		5.3mm	6.4mm
重量		407mg	710mg

#### (3) 識別コード

メトアナ配合錠 LD : Sc125

メトアナ配合錠 HD : Sc150

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メトアナ配合錠 LD	メトアナ配合錠 HD
有効成分	1錠中アナグリプチン100mg/ 「日局」メトホルミン塩酸塩250mg	1錠中アナグリプチン100mg/ 「日局」メトホルミン塩酸塩500mg
添加剤	$\alpha$ -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、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、カルナウバロウを含有する。	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

アナグリプチン由来の加水分解物などの類縁物質やメトホルミン塩酸塩由来の分解物が混入する可能性がある。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
					LD	HD
長期保存試験		25℃、60%RH	24カ月	気密容器 (PTP+アルミ袋)	規格内	規格内
				気密容器 (ポリエチレン瓶) <sup>※2</sup>	規格内	規格内
加速試験		40℃、75%RH	6カ月	気密容器 (PTP+アルミ袋)	規格内	規格内
				気密容器 (ポリエチレン瓶) <sup>※2</sup>	規格内	規格内
苛酷試験	温度	40℃	3カ月	気密容器 (ガラス瓶、遮光)	規格内	規格内
	湿度	25℃、75%RH	3カ月	開放容器 (ガラス瓶、遮光)	規格内	規格内
	光	D65光源、 2000lx <sup>※1</sup>	25日	開放容器 (シャーレ)	規格内	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量、類縁物質

※1：総照度として120万lx・h以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上

※2：ポリエチレン瓶+乾燥剤入りのポリプロピレン製蓋

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
					LD	HD
無包装 安定性 試験	温度	40±2℃	3カ月	遮光・気密容器 (ガラス瓶)	規格内	規格内
	湿度	25±2℃、 75±5%RH	3カ月	遮光・開放 (ガラス瓶)	規格内	規格内
	光	D65光源、 2000lx	25日(曝光量 120万lx・h)	気密容器 (シャーレ)	規格内	規格内

測定項目：性状、定量、類縁物質、硬度、溶出性

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

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

## 9. 溶出性

「日局」溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 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）、500錠（バラ、乾燥剤入り）

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

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

#### <PTP包装>

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

アルミ袋ピロー包装：ポリエチレン、アルミ箔

個装箱：紙

#### <バラ包装>

キャップ：ポリプロピレン、ポリエチレン  
(乾燥剤入り)

ボトル：ポリエチレン

詰め物：ポリエチレンチューブ

緩衝材：ポリエチレン

個装箱：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 本剤LD（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にアナグリプチン100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
  - ・アナグリプチン100mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
  - ・メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- 5.4 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
- 5.5 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。

#### (解説)

- 5.1 アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩の電子添文に基づいて、糖尿病の薬物治療における一般的事項として設定した。
- 5.2 2型糖尿病治療においては、食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮することが推奨されているため、設定した。
- 5.3、5.4 原則として、本剤の使用を検討する場合について記載した。
- 5.5 アナグリプチン又はメトホルミン塩酸塩の用量調節が必要な患者など、各単剤の併用の方が適切である場合が考えられるため、設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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、各単剤の既承認に合わせて1日2回とした。また、日本人健康成人男性を対象に薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響について検討した第Ⅲ相試験(AM0003)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、投与回数は1日2回朝夕と設定した。(「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照) 日本人健康成人男性を対象に、本剤と各単剤との生物学的同等性評価を行なった第Ⅲ相試験(AM0002)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。(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用について検討した第Ⅲ相試験(AM1001)及びアナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩追加併用について検討した第Ⅲ相試験(AM1002)の結果より、メトホルミン250mg又は500mg、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100mg、1日2回の上乗せ投与、及びアナグリプチン100mg、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250mg又は500mg、1日2回の上乗せ投与の有効性が示された。また、AM1002の結果より、アナグリプチン100mgとメトホルミン250mg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500mg、1日2回への増量の有効性が示された。(「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

以上より、本剤の用法及び用量については「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。」と設定した。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

中等度の腎機能障害のある患者(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特にeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[8. 2、9. 2. 2、11. 1. 1、16. 6. 1 参照]

- ・メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤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療法より適切であるか慎重に判断すること。
- ・本剤に含まれるアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を定めること。

(参考) 中等度の腎機能障害のある患者におけるメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*
45 ≤ eGFR < 60	1500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

※メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤(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) の承認用法は 1 回 1 錠を 1 日 2 回投与である。

- ・投与中は、より頻回に腎機能 (eGFR 等) を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

中等度の腎機能障害のある患者には、他のメトホルミン製剤との併用も含め、メトホルミン塩酸塩としての 1 日最高投与量の目安を超えない範囲での使用を検討すること。

なお、メトアナ配合錠 HD のメトホルミン塩酸塩としての 1 日投与量は 1000mg であり、eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者におけるメトホルミン塩酸塩の 1 日最高投与量の目安 750mg を超えるため、当該患者へ投与する場合は、メトアナ配合錠 LD (メトホルミン塩酸塩として 1 日投与量 500mg) の使用を検討すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧 (評価資料)

試験名		試験番号	対象	概要
第Ⅲ相	メトホルミンに対するアナグリプチン追加併用	AM1001	2 型糖尿病 209 例	メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用長期投与試験 (第 1 期: プラセボ対照二重盲検群間比較試験、24 週 第 2 期: 非盲検試験、28 週)
	アナグリプチンに対するメトホルミン追加併用	AM1002	2 型糖尿病 158 例	アナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩追加併用試験 (プラセボ対照二重盲検群間比較試験、24 週)
生物薬剤学	生物学的同等性	AM0002	健康成人 30 例	単回経口投与におけるアナグリプチン/メトホルミン塩酸塩の配合剤と単剤併用投与の生物学的同等性試験 (非盲検、2 期クロスオーバー試験)
	食事の影響	AM0003	健康成人 12 例	単回経口投与における薬物動態、安全性評価 (食事の影響) (非盲検、2 期クロスオーバー試験)
薬物相互作用	アナグリプチン/ メトホルミン	DP1005	2 型糖尿病 18 例	メトホルミンとの薬物相互作用試験における薬物動態 (非盲検、3 期クロスオーバー試験、3 日)

国内臨床試験一覧 (参考資料)

試験名		試験番号	対象	概要
第Ⅲ相	アナグリプチンと SU 剤又は BG 剤併用	SK-0403-02	2 型糖尿病 241 例	SU 剤又は BG 剤との併用療法における長期投与試験 (第 1 期: プラセボ対照二重盲検群間比較試験、12 週 第 2 期: 非盲検試験、40 週)

海外臨床試験一覧 (参考資料)

試験名		試験番号	対象	概要
アナグリプチン単剤 米国第Ⅱ相		SK-0403-2.01US (米国、インド)	2 型糖尿病 625 例	2 型糖尿病患者における用量探索試験 (プラセボ及び実薬対照二重盲検群間比較試験、16 週)
アナグリプチン単剤 韓国第Ⅲ相 シタグリプチンとの比較		CWP-DIANA-302 (韓国)	2 型糖尿病 180 例	シタグリプチンに対する非劣性試験 (第 1 期: 実薬対照二重盲検群間比較試験、24 週 第 2 期: 延長試験、28 週)

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 血漿 DPP-4 活性に対する作用

2 型糖尿病患者における血漿 DPP-4 活性阻害率 (DP1005) <sup>2)</sup>

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 例を対象として、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、メトホルミン 500mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、3 日間単独又は併用経口投与したとき、朝食開始前 (3 日目) の血漿 DPP-4 活性阻害率はアナグリプチン単独投与時及び併用投与時において 80%程度であり、DPP-4 活性阻害は投与 12 時間後まで維持した。

### 2) インクレチンに対する作用

① 2 型糖尿病患者における血漿活性型 GLP-1 濃度上昇作用 (DP1005) <sup>2)</sup>

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢: 20 歳以上 65 歳未満) 18 例を対象として、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、メトホルミン 500mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、3 日間単独又は併用経口投与した。その結果、投与 3 日目の朝食前の血漿活性型 GLP-1 濃度は、試験薬投与前では  $0.957 \pm 0.535 \text{ pmol/L}$  (平均値±標準偏差)、アナグリプチン単独投与時では  $1.76 \pm 0.759 \text{ pmol/L}$ 、メトホルミン単独投与時では  $1.90 \pm 1.21 \text{ pmol/L}$ 、併用投与時では  $4.11 \pm 1.57 \text{ pmol/L}$  であり、試験薬投与前と比較していずれの投与時でも有意に上昇した (混合効果効果モデルを用いた分散分析:  $p < 0.05$ )。また、併用投与時はアナグリプチン単独投与時及びメトホルミン単独投与時と比較して有意に高かった (混合効果効果モデルを用いた分散分析:  $p < 0.0001$ )。

血漿活性型 GLP-1 濃度  $\text{AUC}_{0-6h}$  は、試験薬投与前では  $11.4 \pm 2.93 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}$ 、アナグリプチン単独投与時では  $24.6 \pm 4.51 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}$ 、メトホルミン単独投与時では  $25.6 \pm 9.45 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}$ 、併用投与時では  $56.5 \pm 20.4 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}$  であり、試験薬投与前と比較して有意に上昇した (混合効果効果モデルを用いた分散分析:  $p < 0.001$ )。また、併用投与時はアナグリプチン単独投与時及びメトホルミン単独投与時と比較して有意に上昇した (混合効果効果モデルを用いた分散分析:  $p < 0.0001$ )。

② 2 型糖尿病患者における血漿活性型 GIP 濃度上昇作用 (DP1005) <sup>2)</sup>

#### アナグリプチン

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 例を対象として、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、3 日間経口投与したとき、血漿活性型 GIP 濃度  $\text{AUC}_{0-4h}$  は、アナグリプチン投与前では  $35.6 \pm 40.9 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}$  (平均値±標準偏差)、アナグリプチン投与 3 日目では  $108 \pm 83.4 \text{ pmol} \cdot \text{h/L}$  であり、アナグリプチン投与前と比較して食後の血漿活性型 GIP 濃度が有意に上昇した (混合効果効果モデルを用いた分散分析:  $p = 0.0001$ )。

### 3) 耐糖能及び糖代謝改善作用

アナグリプチン: 2 型糖尿病患者における血糖上昇抑制作用 <sup>3)</sup>

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 型糖尿病患者において、アナグリプチン 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 2 回 (朝夕食直前)、12 週間にわたり経口投与した結果、空腹時血糖値及び食後血糖値を有意に低下させた (Dunnett 型

多重比較： $p < 0.05$ ）。

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 第Ⅲ相試験 —メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用試験— (AM1001) <sup>4)</sup>

試験の目的	[1] メトホルミン塩酸塩 1日 500mg 又は 1000mg 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 100mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与（治療期第 1 期）したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。 [2] メトホルミン塩酸塩 1 日 1000mg で治療中の 2 型糖尿病患者については、引き続きアナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、28 週間経口投与（治療期第 2 期）したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	[1] 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検群間比較試験 [2] 多施設共同、非盲検試験
対象	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 209 例
主な登録基準	(1) 観察期開始の 8 週以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者 (2) 観察期開始の 8 週以上前よりメトホルミン塩酸塩（1 回 250mg 又は 500mg 1 日 2 回）による治療を受け、観察期開始前 8 週以内に変更していない患者 (3) 観察期の HbA1c が 7.0%以上、10.5%未満の患者
主な除外基準	(1) 1 型糖尿病患者 (2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者 (3) 同意取得時にメトホルミン塩酸塩を含め血糖降下薬を 3 剤以上併用している患者 (4) 観察期開始前 8 週以内にメトホルミン塩酸塩以外の血糖降下薬が投与された患者 等
試験方法	[1] メトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回に対するアナグリプチン 100mg 1 日 2 回上乗せ投与群（以下「A+M250 群」）、メトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回単独投与群（以下「M250 群」）、メトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回に対するアナグリプチン 100mg 1 日 2 回上乗せ投与群（以下「A+M500 群」）、メトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回単独投与群（以下「M500 群」）の計 4 群について、1 日 2 回（朝食直前及び夕食直前）24 週間経口投与し、治療期第 1 期を実施した。 [2] 治療期第 1 期における A+M500 群及び M500 群が移行し、全例にアナグリプチン 100mg 1 日 2 回（朝食直前及び夕食直前）28 週間経口投与し、治療期第 2 期を実施した。
主要評価項目	治療期 24 週時の HbA1c 変化量（＝治療期 24 週の HbA1c－治療期 0 週の HbA1c）
副次評価項目	各時期における HbA1c、食後 2 時間血糖値、空腹時血糖値の測定値及び変化量（治療期 0 週との比較）等
解析計画	2 標本 t 検定により群間比較を行い、検定に対応する点推定値及び両側 95%信頼区間を推定した。欠損値については、0 週は観察期の評価データ、24 週は LOCF 法で補填した。

結果	<p>目的 [1] の結果を以下に記載する。  (目的 [2] の結果についてはV.5. (4) 2) 参照)</p>
	<p>主要評価</p> <p>メトホルミン塩酸塩 250mg 1日2回投与におけるプラセボ群である M250 群及びアナグリプチン群である A+M250 群の治療期第1期最終評価時の HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ 0.20±0.74%(n=44)、-0.43±0.63%(n=41)であった。群間差の点推定値は-0.63% (95%信頼区間：-0.93%~-0.33%) であり、アナグリプチンの併用により有意な HbA1c の改善が認められた (2 標本 t 検定：p&lt;0.001)。</p> <p>また、メトホルミン塩酸塩 500mg 1日2回投与におけるプラセボ群である M500 群及びアナグリプチン群である A+M500 群の治療期第1期最終評価時の HbA1c 変化量はそれぞれ 0.30±0.54%(n=41)、-0.53±0.67%(n=82)であった。群間差の点推定値は-0.83% (95%信頼区間：-1.07%~-0.59%) であり、アナグリプチンの併用により有意な HbA1c の改善が認められた (2 標本 t 検定：p&lt;0.001)。</p> <p>副次評価</p> <p>&lt;食後2時間血糖値&gt;</p> <p>M250 群及び A+M250 群の治療期第1期最終評価時の食後2時間血糖値変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ-12.1±49.1mg/dL (n=35)、-18.0±41.9mg/dL (n=41)であった。群間差の点推定値は-5.9mg/dL (95%信頼区間：-26.7~14.9) であった。</p> <p>一方、M500 群及び A+M500 群については、それぞれ 12.5±34.4mg/dL (n=40)、-28.7±42.0mg/dL (n=76)であった。群間差の点推定値は-41.2mg/dL (95%信頼区間：-56.5~-25.9) であり、メトホルミン塩酸塩 500mg1日2回投与において、アナグリプチンの併用により有意な食後2時間血糖値の低下を示した (2 標本 t 検定：p&lt;0.001)。</p> <p>&lt;空腹時血糖値&gt;</p> <p>M250 群及び A+M250 群の治療期第1期最終評価時の空腹時血糖値変化量 (平均値±標準偏差)は、それぞれ-0.4±29.9mg/dL (n=44)、-4.8±24.6mg/dL (n=41)であった。群間差の点推定値は-4.5mg/dL (95%信頼区間：-16.3~7.4) であった。</p> <p>一方、M500 群及び A+M500 群については、それぞれ 12.4±23.7mg/dL (n=41)、-14.6±29.6mg/dL (n=82)であった。群間差の点推定値は-27.0mg/dL (95%信頼区間：-37.5~-16.5) であり、メトホルミン塩酸塩 500mg1日2回投与において、アナグリプチンの併用により有意な空腹時血糖値の低下を示した (2 標本 t 検定：p&lt;0.001)。</p>
	<p>副作用</p> <p>治療期第1期における副作用の発現率は、M250 群及び A+M250 群でそれぞれ 2.3% (1/44 例)、7.3% (3/41 例) であった。また、M500 群及び A+M500 群ではそれぞれ 2.4% (1/41 例)、3.6% (3/83 例) であった。</p> <p>M250 群及び A+M250 群で認められた副作用は、M250 群で「悪心」、「側腹部痛」がそれぞれ 2.3% (1/44 例) であり、A+M250 群で「ALT 増加」、「アミラーゼ増加」、「AST 増加」、「低血糖症」がそれぞれ 2.4% (1/41 例) であった。</p> <p>M500 群及び A+M500 群で認められた副作用は、M500 群で「<math>\gamma</math>-GTP 増加」、「頭痛」がそれぞれ 2.4% (1/41 例) であり、A+M500 群では「便秘」、「消化不良」、「血中乳酸増加」、「血中尿酸増加」がそれぞれ 1.2% (1/83 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。</p>

②第Ⅲ相試験 –アナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩追加併用試験– (AM1002) <sup>5)</sup>

試験の目的	アナグリプチン 1 日 200mg 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、メトホルミン塩酸塩 1 日 500mg を 4 週間経口投与し、引き続きメトホルミン塩酸塩 1 日 500mg 又は 1000mg を 20 週間経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検群間比較試験
対象	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 158 例
主な登録基準	(1) 観察期開始の 8 週以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者 (2) 観察期開始の 8 週以上前よりアナグリプチン (1 回 100mg 1 日 2 回) による治療を受け、観察期開始前 8 週以内に変更していない患者 (3) 観察期の HbA1c が 7.0%以上、10.5%未満の患者
主な除外基準	(1) 1 型糖尿病患者 (2) インスリン製剤又は GLP-1 製剤による治療が必要と判断される患者 (3) 同意取得時にアナグリプチンを含め血糖降下薬を 3 剤以上併用している患者 (4) 観察期開始前 8 週以内にアナグリプチン以外の血糖降下薬が投与された患者等
試験方法	アナグリプチン 100mg 1 日 2 回に対するメトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回上乗せ投与群 (以下「M250+A 群」)、アナグリプチン 100mg 1 日 2 回に対するメトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回上乗せ投与群 (以下「M500+A 群」)、アナグリプチン 100mg 1 日 2 回単独投与群 (以下「A 群」) の計 3 群とした。メトホルミン塩酸塩 250mg あるいはプラセボを、1 日 2 回 (朝食直前及び夕食直前) 4 週間経口投与し、引き続きメトホルミン塩酸塩 250mg 又は 500mg あるいはプラセボを、1 日 2 回 (朝食直前及び夕食直前) 20 週間経口投与し治療期を実施した。
主要評価項目	治療期 24 週時の HbA1c 変化量 (=治療期 24 週の HbA1c - 治療期 0 週の HbA1c)
副次評価項目	各時期における HbA1c 測定値及び変化量 (治療期 0 週との比較) 等
解析計画	主要評価項目: 最終評価時の HbA1c 変化量について、投与群を因子とした分散分析モデルを用いて M250+A 群及び M500+A 群の A 群に対する優越性を閉手順を用いて検証した。手順は、各投与群に対して対比係数 (-1, 0, 1) を用いた M500+A 群と A 群の対比検定を行い、検定に対応する点推定値及び両側 95%信頼区間を推定する。有意であれば、対比係数 (-1, 1, 0) を用いた M250+A 群と A 群の対比検定を行い、点推定値及び両側 95%信頼区間を推定する。 副次評価項目: 各時点で変化量に対して A 群を対照とした Dunnett 型多重検定を行うとともに群間差の検定を行った。 その他: 欠測値については、0 週は観察期の評価データ、24 週は LOCF 法で補填した。
結果	主要評価 プラセボ群である A 群及びメトホルミン塩酸塩群である M500+A 群の治療期最終評価時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) はそれぞれ $0.14 \pm 0.81\%$ (n=55)、 $-0.88 \pm 0.75\%$ (n=50) であった。群間差の点推定値は $-1.02\%$ (95%信頼区間: $-1.34\% \sim -0.70\%$ ) であり、M500+A 群において有意な HbA1c の改善が認められた (対比検定 (閉手順) : $p < 0.001$ )。 また、M250+A 群の治療期最終評価時の HbA1c 変化量は $-0.52 \pm 0.64\%$ (n=53) であった。A 群との群間差の点推定値は $-0.66\%$ (95%信頼区間: $-0.97\% \sim -0.34\%$ ) であり、M250+A 群において有意な HbA1c の改善が認められた (対比検定 (閉手順) : $p < 0.001$ )。 M250+A 群及び M500+A 群の治療期最終評価時の HbA1c 変化量について比較したところ、群間差の点推定値は $-0.36\%$ (95%信頼区間: $-0.69\% \sim -0.04\%$ ) であり、M500+A 群において有意な HbA1c の改善が認められた (対比検定 : $p = 0.0128$ )。

結果	<p>副次評価</p> <p>&lt;食後2時間血糖値&gt;</p> <p>A群の治療期最終評価時の食後2時間血糖値変化量(平均値±標準偏差)は15.4±43.7(n=51)であり、M250+A群及びM500+A群ではそれぞれ-22.9±56.4mg/dL(n=51)、-43.4±46.1mg/dL(n=49)であった。群間差の点推定値はそれぞれ-38.3mg/dL(95%信頼区間:-60.0~-16.6)及び-58.9mg/dL(95%信頼区間:-80.8~-36.9)であり、メトホルミン塩酸塩の併用により有意な食後2時間血糖値の低下を示した(Dunnett型多重比較:それぞれp&lt;0.001)。</p> <p>&lt;空腹時血糖値&gt;</p> <p>A群の治療期最終評価時の空腹時血糖値変化量(平均値±標準偏差)は12.6±28.9(n=54)であり、M250+A群及びM500+A群ではそれぞれ-8.3±30.0mg/dL(n=53)、-15.3±24.2mg/dL(n=50)であった。群間差の点推定値はそれぞれ-21.0mg/dL(95%信頼区間:-33.0~-8.9)及び-28.0mg/dL(95%信頼区間:-40.2~-15.7)であり、メトホルミン塩酸塩の併用により有意な空腹時血糖値の低下を示した(Dunnett型多重比較:それぞれp&lt;0.001)。</p>
	<p>副作用</p> <p>治療期における副作用の発現率は、A群、M250+A群及びM500+A群でそれぞれ9.1%(5/55例)、1.9%(1/53例)及び10.0%(5/50例)であった。</p> <p>A群、M250+A群及びM500+A群で認められた副作用は、A群で「腹部膨満」、「慢性胃炎」、「便秘」、「胃食道逆流性疾患」、「心窩部不快感」、「尿中血陽性」がそれぞれ1.8%(1/55例)、M250+A群で「下痢」が1.9%(1/53例)、M500+A群で「腹部不快感」が4.0%(2/50例)、「便秘」、「下痢」、「排便障害」がそれぞれ2.0%(1/50例)であった。</p> <p>重篤な副作用は認められなかった。</p>

## 2) 安全性試験

第Ⅲ相試験 —メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用長期投与試験—  
(AM1001)<sup>4)</sup>

試験の目的	<p>[1] メトホルミン塩酸塩1日500mg又は1000mg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100mgを1日2回、24週間経口投与(治療期第1期)したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] メトホルミン塩酸塩1日1000mgで治療中の2型糖尿病患者については、引き続きアナグリプチン100mgを1日2回、28週間経口投与(治療期第2期)したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン等	「V.5.(4)1)①第Ⅲ相試験 —メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン追加併用試験—」の項参照
結果	<p>目的 [2] の結果を以下に記載する。 (目的 [1] の結果についてはV.5.(4)1)①参照)</p>
	<p>副次評価</p> <p>HbA1c</p> <p>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(平均値±標準偏差)は、-0.47±0.81%(n=82)であった。治療期4週から治療期48週の各時点及び治療期最終評価時においても、治療期0週からの変化量に有意差が認められた(1標本t検定:p&lt;0.001)。</p>

結果	<p>副作用</p> <p>安全性解析対象集団（123例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、P/A群及びA/A群<sup>注)</sup>、それぞれ365.0±16.3日及び337.9±87.0日であった。副作用の発現率は2.4%（3/123例）であり、A/A群が3.6%（3/83例）であった。A/A群で認められた副作用は、「便秘」、「消化不良」、「血中乳酸増加」、「血中尿酸増加」がそれぞれ1.2%（1/83例）であった。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>注) P/A群：治療期第1期と第2期を併せた解析における、メトホルミン塩酸塩1日1000mg併用かつ治療期第1期にプラセボ、治療期第2期にアナグリプチンが投与された群 A/A群：治療期第1期と第2期を併せた解析における、メトホルミン塩酸塩1日1000mg併用かつ治療期第1期にアナグリプチン、治療期第2期にアナグリプチンが投与された群</p>
----	---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

「V.5.(6)2承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

本剤の製造販売承認時に次の承認条件が付された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」

承認条件に基づき、以下の一般使用成績調査を実施した。

一般使用成績調査<sup>6)</sup>

試験の目的	使用実態下での2型糖尿病患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、検討する。
安全性検討事項	低血糖、腎機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がない2型糖尿病患者 (収集症例数:455例、安全性解析対象例数:452例、有効性解析対象例数:433例)
実施期間等	実施期間：平成31年2月から令和2年9月 観察期間：本剤の投与開始日から24週間



結果	<p><b>安全性</b></p> <p>安全性解析対象症例 452 例において副作用の発現率は 4.0% (18/452 例) であった。低血糖は 0.2% (1/452 例) であり、重篤な低血糖は認められなかった。</p> <p>腎機能障害の有無別での患者集団の副作用発現割合は、腎機能障害あり 3.5% (9/254 例)、腎機能障害なし 3.1% (2/65 例) であった。腎臓機能区分別<sup>*</sup>での副作用発現割合は、G2 : 2.6% (5/191 例)、G3a : 6.7% (3/45 例)、G3b : 6.3% (1/16 例) 及び G4 : 0% (0/2 例) であった。腎機能障害ありの患者集団での副作用発現状況は、重篤な副作用が、急性心筋梗塞 0.8% (2/254 例) 及び器質化肺炎 0.4% (1/254 例)、非重篤な副作用が、貧血、腹痛、便秘、胃炎、糖尿病性腎症及び末梢性浮腫各 0.4% (1/254 例) であった。</p> <p><sup>*</sup>投与開始時点の腎機能 (eGFR) 区分 : G1 (90mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上)、G2 (60-90mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)、G3a (45-60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)、G3b (30-45mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)、G4 (15-30mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)、G5 (15mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)。なお、G5 に該当する症例はなかった。</p>
	<p><b>有効性</b></p> <p>本剤 LD 初回投与量 2 錠 (161 例) の HbA1c (平均値±標準偏差) は、投与開始時の 7.52±1.03% に対し、最終評価時は 7.11±0.86%、最終評価時の変化量は -0.41±0.92% であった。また、本剤 HD 初回投与量 2 錠 (261 例) の HbA1c は、投与開始時の 7.78±1.18% に対し、最終評価時は 7.36±1.10%、最終評価時の変化量は -0.43±1.17% であった。</p>

#### (7) その他

該当資料なし

## 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

DPP-4 阻害剤

ビグアナイド系薬剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

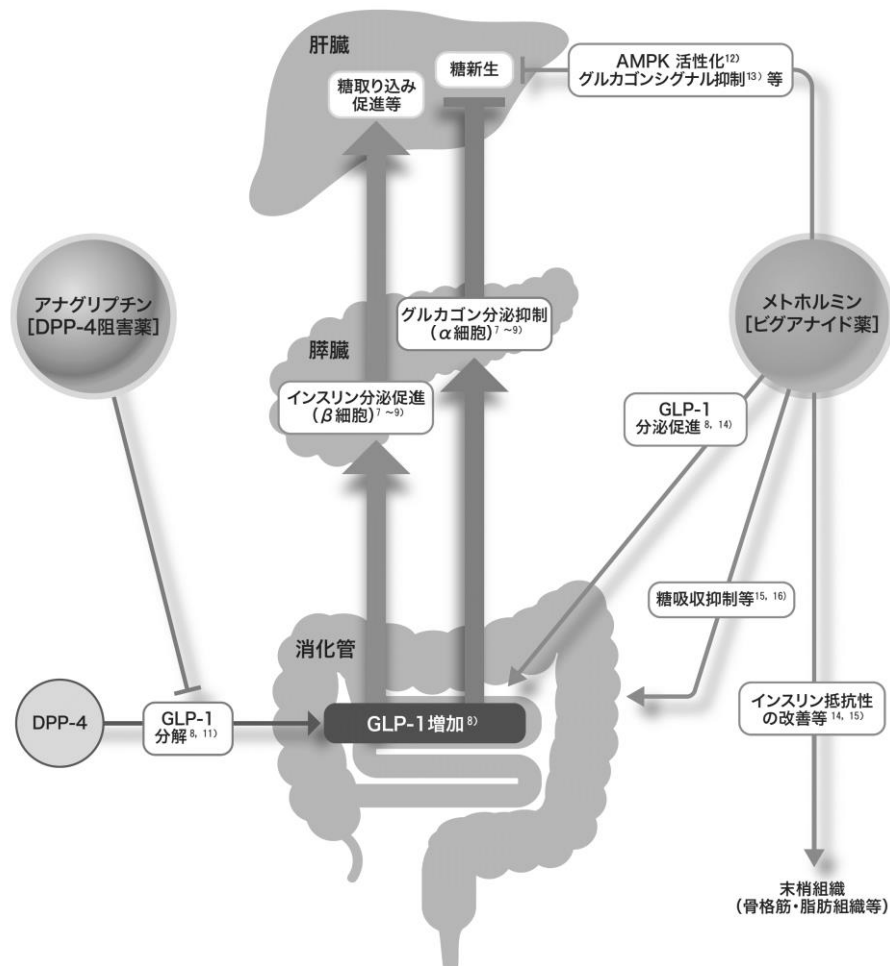
##### アナグリプチン

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薬である。

インクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、グルコース依存的なインスリン分泌促進作用やグルカゴン分泌抑制作用等を有するが<sup>7~9)</sup>、DPP-4により分解されて活性を失う<sup>10)</sup>。アナグリプチンはDPP-4の阻害によって内因性のGLP-1の分解を抑制し<sup>8,11)</sup>、その作用を高めることで血糖コントロールを改善する。

##### メトホルミン

メトホルミンは、AMPK 活性化<sup>12)</sup>及びグルカゴンシグナル抑制<sup>13)</sup>等による肝臓での糖新生抑制、GLP-1 分泌促進<sup>8,14)</sup>、消化管からの糖吸収抑制等<sup>15,16)</sup>、末梢組織でのインスリン抵抗性の改善等<sup>14,15)</sup>の作用により、血糖コントロールを改善する。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### アナグリプチン

#### 1) DPP-4 阻害作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

アナグリプチンの DPP-4 阻害作用について評価したところ、アナグリプチンはラット血漿 DPP-4、イヌ血漿 DPP-4 及びヒト DPP-4 (血漿、Caco-2 細胞分画及び組換え) 活性を濃度に依存して阻害した。

また、アナグリプチンの DPP-4 に対する阻害様式について、ヒト組換え DPP-4 を用いて検討したところ、slow-binding inhibitor であることが示された。

DPP-4 に対する阻害作用

酵素源	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
ラット血漿	5.8 ± 0.4
イヌ血漿	6.4 ± 0.1
ヒト血漿	5.4 ± 0.2
Caco-2細胞分画	3.5 ± 0.3
ヒト組換え	3.3 ± 0.3

平均値 ± 標準偏差、n=3

#### [試験方法]

DPP-4 活性は、合成基質である Gly-Pro-MCA を用い、DPP-4 により切断され遊離した蛍光物質 AMC の濃度を定量することにより測定した。

#### 2) 酵素選択性 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

DPP-4 と類似した基質特異性を有するプロリン特異性ペプチダーゼに対するアナグリプチンの阻害作用を評価したところ、DPP-4 類縁酵素に対するアナグリプチンの IC<sub>50</sub> 値はいずれも 50 μmol/L 以上であった。各酵素に対する IC<sub>50</sub> 値をヒト組換え DPP-4 に対する IC<sub>50</sub> 値 (0.0033 μmol/L) を 1 として比較すると、最も低い値を示した DPP-9 に対する IC<sub>50</sub> 値でも 17000 倍であり、アナグリプチンは DPP-4 に対して高い選択性を有していることが示された。

DPP-4 類縁酵素に対する阻害作用

酵素	IC <sub>50</sub> (μmol/L)
DPP-8	84.7 ± 9.8 [25700]
DPP-9	56.1 ± 5.3 [17000]
FAP	72.7 ± 1.2 [22000]
DPP-2	176.7 ± 16.1 [53500]
POP	229.2 ± 31.8 [69500]
APP	> 500
Prolidase	> 500
ACE	> 500
LAP	> 500
参考 ヒト組換え DPP-4 IC <sub>50</sub> (μmol/L)	0.0033 ± 0.0003

平均値 ± 標準偏差 (n=3、ただし IC<sub>50</sub> > 500 μmol/L の場合は n=1)

[ ]: 各 IC<sub>50</sub> 値をヒト組換え DPP-4 に対する IC<sub>50</sub> 値を 1 として比較した相対強度。次式に従って算出。

$$\text{相対強度} = \text{DPP-4 類縁酵素に対する IC}_{50} / \text{ヒト組換え DPP-4 に対する IC}_{50}$$

DPP-8：ジペプチジルペプチダーゼ-8（ヒト組換え）、DPP-9：ジペプチジルペプチダーゼ-9（ヒト組換え）、FAP：繊維芽細胞活性化タンパク質 $\alpha$ （ヒト組換え）、DPP-2：ジペプチルペプチダーゼ-2（Caco-2細胞分画）、POP：プロリルオリゴペプチダーゼ（微生物由来）、APP：アミノペプチダーゼ P（ヒト血漿）、prolidase（ブタ腎臓由来）、ACE：アンジオテンシン I 変換酵素（ブタ腎臓由来）、LAP：ロイシルアミノペプチダーゼ（ブタ腎臓由来）

[試験方法]

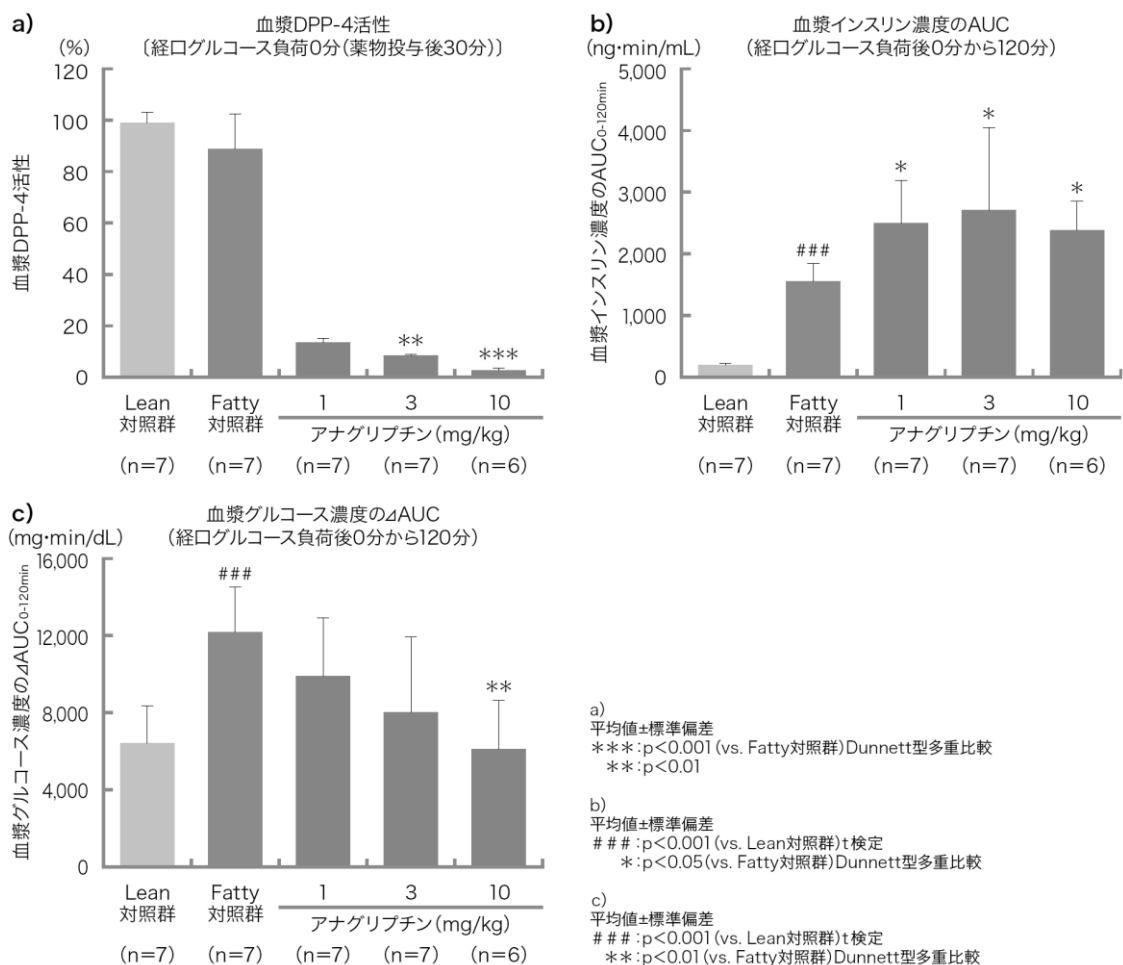
アナグリプチンに各基質を加え混和して各酵素を添加し、生成した物質量を蛍光法又は吸光度法により測定した。

3) 耐糖能及び糖代謝改善作用

① 肥満インスリン抵抗性モデルにおける血糖低下作用（ラット）<sup>18)</sup>

肥満インスリン抵抗性モデルである Zucker fatty ラットを用いて経口グルコース負荷試験を行ったところ、アナグリプチンは血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害し、アナグリプチンを 3mg/kg 以上投与した群では Fatty 対照群と比較して有意な血漿 DPP-4 活性抑制作用を示した。

また、アナグリプチンの単回経口投与によりグルコース負荷後 0~120 分の血漿インスリン濃度の AUC が増加し、血漿グルコース濃度変化量の AUC ( $\Delta AUC_{0-120min}$ ) は用量依存的に減少した。



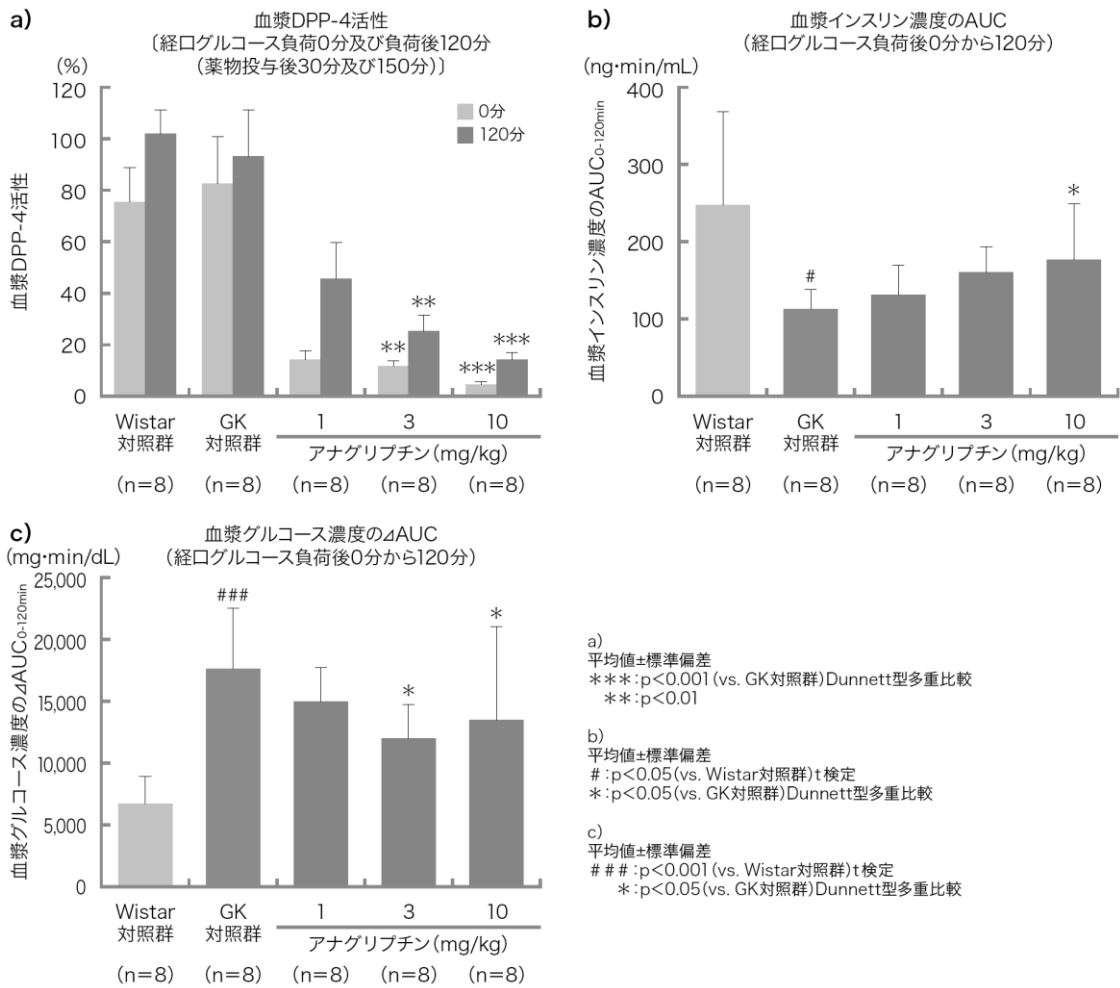
[試験方法]

一晚絶食した雄性 Zucker fatty ラット（12 週齢、各群 6 又は 7 例）にアナグリプチン（1、3、10mg/kg）又は Fatty 対照群として精製水を単回経口投与し、30 分後に経口グルコース負荷試験を行った。正常対照群（Lean 対照群）として雄性 Zucker Lean ラット（12 週齢、7 例）を使用した。

②自然発症糖尿病モデルにおける血糖低下作用（ラット）<sup>19)</sup>

自然発症糖尿病モデルである GK ラットを用いて経口グルコース負荷試験を行ったところ、アナグリプチンはグルコース負荷時の血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害し、アナグリプチンを 3mg/kg 以上投与した群では GK 対照群に比べて有意な抑制作用を示した。

また、アナグリプチンの単回経口投与によりグルコース負荷後 0~120 分の血漿インスリン濃度の AUC が用量依存的に増加し、血漿グルコース濃度変化量の AUC ( $\Delta AUC_{0-120min}$ ) は減少した。

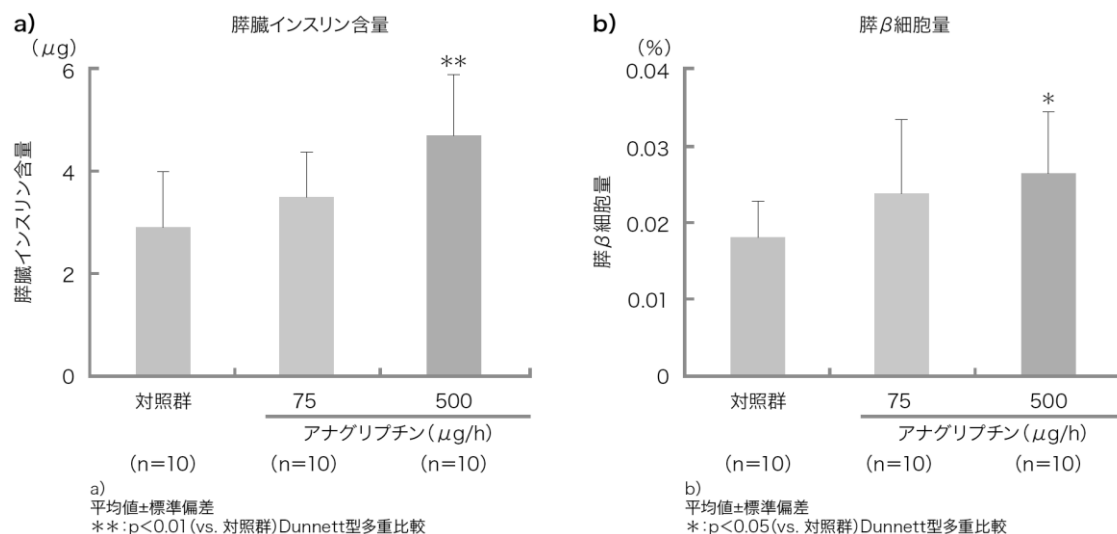


[試験方法]

一晩絶食した GK ラット (10 週齢、各群 8 例) にアナグリプチン (1、3 及び 10mg/kg)、又は GK 対照群として精製水を単回経口投与し、30 分後に経口グルコース負荷試験を行った。正常対照群 (Wistar 対照群) として雄性 Wistar 系ラット (10 週齢、8 例) を使用した。

#### 4) 膵β細胞に対する作用 (ラット)<sup>20)</sup>

STZ 誘発糖尿病ラットにアナグリプチンを 4 週間持続皮下投与したところ、膵臓インスリン含量及び膵β細胞量は用量依存的に増加し、アナグリプチン 500 μg/h 投与群では対照群と比較していずれも有意に増加した。



#### [試験方法]

STZ 誘発糖尿病ラット (8 週齢、各群 10 例) に浸透圧ポンプを用いてアナグリプチン (75、500 μg/h) 又は対照群として生理食塩水を 4 週間持続的に皮下投与した。投与開始後 4 週間のラットより膵臓を採取し、膵臓を破砕して調製した膵臓抽出液のインスリン濃度を ELISA 法にて測定した。膵β細胞量は抗インスリン抗体を用いて免疫染色を行った病理標本の膵臓総面積に対するインスリン陽性面積比 (%) を測定した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

<参考>

#### アナグリプチン

作用発現時間<sup>21)</sup>

健康成人男性にアナグリプチン 100、200mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿 DPP-4 活性は速やかに阻害され、投与後 0.5 時間で 80%以上の阻害を示した。

作用持続時間<sup>3)</sup>

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 100、200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、12 週間経口投与したとき、朝食前 (投与前) においても 80%以上の血漿 DPP-4 活性阻害率を示したことから、1 日 2 回 (1 回 100mg 以上) 投与により血漿 DPP-4 活性を 24 時間阻害できると推定された。

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして 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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

#### メトホルミン塩酸塩

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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

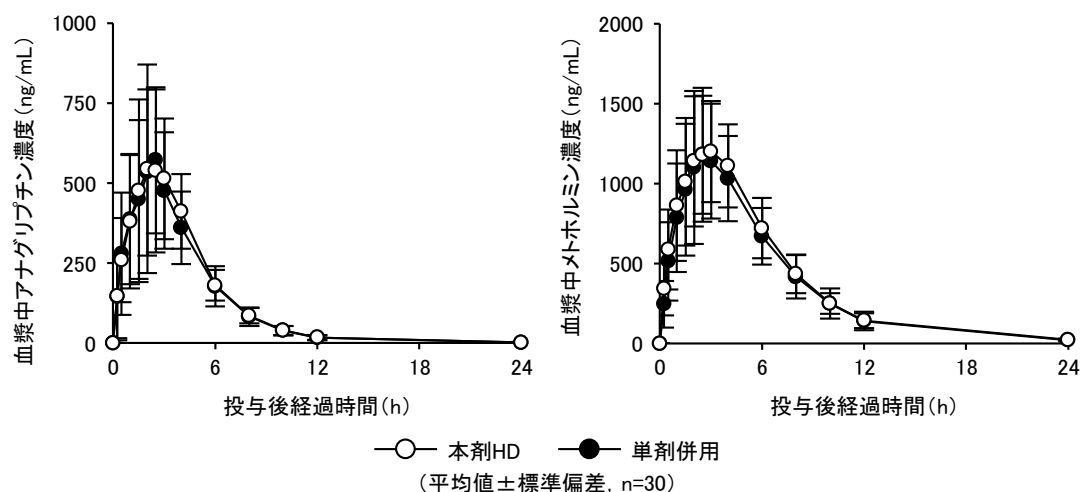
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 単回投与（生物学的同等性）<sup>22)</sup>

健康成人男性（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った。

アナグリプチンの幾何平均の比（本剤HD／単剤併用）は、 $AUC_{0-24h}$ が1.0505 [90%信頼区間：1.0076～1.0952]、 $C_{max}$ が1.0946 [90%信頼区間：0.9903～1.2099]、メトホルミンの幾何平均の比（本剤HD／単剤併用）は、 $AUC_{0-24h}$ が1.0623 [90%信頼区間：1.0036～1.1244]、 $C_{max}$ が1.0850 [90%信頼区間：1.0175～1.1569]であり、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。



血漿中アナグリプチン及び血漿中メトホルミン濃度推移

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

平均値±標準偏差、n=30

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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回朝夕に経口投与である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響<sup>23)</sup>

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

血漿中アナグリプチン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
食後投与	515 (23.9)	2.3 (1.5, 3.0)	2300 (12.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.8613 (0.6947~1.0678)	—	0.8953 (0.8443~0.9494)
空腹時投与	598 (34.7)	3.0 (0.50, 4.0)	2570 (13.2)

幾何平均値 (CV%) [ $T_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値)], n=12

血漿中メトホルミン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
食後投与	1150 (19.1)	4.0 (2.5, 4.0)	9350 (17.1)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.9436 (0.8725~1.0205)	—	1.0231 (0.9588~1.0918)
空腹時投与	1220 (22.8)	3.5 (1.0, 6.0)	9140 (21.0)

幾何平均値 (CV%) [ $T_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値)], n=12

##### 2) 薬物相互作用—アナグリプチンとその他の薬剤—

###### ① ミグリトールとの薬物相互作用<sup>24)</sup>

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、それぞれ単独又は併用し 3 日間経口投与したとき、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。

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

血漿中アナグリプチン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
併用投与時	228 (66.3)	1310 (30.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.416 (0.376~0.459)	0.771 (0.723~0.822)
アナグリプチン単独投与時	550 (42.6)	1700 (24.3)

幾何平均値 (CV%)、n=18

血漿中ミグリトール濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
併用投与時	935 (31.0)	4900 (36.7)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.142 (1.050~1.243)	1.270 (1.160~1.390)
ミグリトール単独投与時	818 (28.1)	3860 (28.3)

幾何平均値 (CV%)、n=18



② グリベンクラミドとの薬物相互作用

<参考：外国人データ><sup>25)</sup>

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。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

血漿中アナグリプチン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
併用投与時	2717.00 (28.7)	9242.19 (14.7)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.01 (0.91~1.13)	0.95 (0.93~0.98)
アナグリプチン単独投与時	2677.46 (34.0)	9690.03 (15.6)

幾何平均値 (CV%)、n=15

血漿中グリベンクラミド濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
併用投与時	177.75 (31.1)	879.04 (19.8)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.44 (1.26~1.64)	1.07 (0.98~1.16)
グリベンクラミド単独投与時	123.55 (37.3)	808.17 (24.4)

幾何平均値 (CV%)、n=14 [併用投与時 $AUC_{0-\infty}$  : n=13]

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

③ プロベネシドとの薬物相互作用<sup>26)</sup>

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 1000mg 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。

血漿中アナグリプチン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
併用投与時	725 (40.3)	3900 (17.0)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.539 (1.228~1.928)	1.806 (1.652~1.976)
アナグリプチン単独投与時	471 (36.6)	2160 (18.8)

幾何平均値 (CV%)、n=11

③ ジゴキシンの薬物相互作用

<参考：外国人データ><sup>27)</sup>

健康成人（20例）に定常状態のジゴキシンの (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、ジゴキシンの  $C_{max}$  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。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

血漿中ジゴキシン濃度

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
併用投与時	2.40 (25)	21.2 (24)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.49 (1.386~1.603)	1.18 (1.125~1.231)
ジゴキシン単独投与時	1.61 (28)	18.1 (31)

幾何平均値 (CV%)、n=20

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

メトホルミン塩酸塩<sup>2)</sup>、ピオグリタゾン<sup>28)</sup>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<sup>29)</sup>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メトホルミンとの薬物相互作用<sup>2)</sup>

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、1日2回とメトホルミン塩酸塩500mg、1日2回を3日間、それぞれ単独又は併用し3日間経口投与したとき、アナグリプチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>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。

血漿中アナグリプチン濃度

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
併用投与時	781 (35.7)	2190 (21.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.072 (0.951~1.208)	1.062 (1.018~1.108)
アナグリプチン単独投与時	729 (31.7)	2060 (19.6)

幾何平均値 (CV%)、n=18

血漿中メトホルミン濃度

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
併用投与時	1020 (27.5)	7850 (24.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.987 (0.913~1.068)	1.105 (1.054~1.157)
メトホルミン単独投与時	1040 (21.3)	7110 (20.5)

幾何平均値 (CV%)、n=18

⑥ピオグリタゾンの薬物相互作用

<参考：外国人データ><sup>28)</sup>

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、1日1回と5日間併用経口投与したとき、アナグリプチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>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。

血漿中アナグリプチン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
併用投与時	3256.84 (38.8)	11892.73 (30.6)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.15 (1.01~1.31)	1.07 (1.01~1.13)
アナグリプチン単独投与時	2839.81 (33.0)	11106.03 (31.8)

幾何平均値 (CV%)、n=16

血漿中ピオグリタゾン及びピオグリタゾン代謝物濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
未変化体	併用投与時	1511.80 (44.4)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.80 (0.68~0.94)
	ピオグリタゾン単独投与時	1887.03 (28.1)
M-II	併用投与時	63.67 (27.9)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.89 (0.79~1.01)
	ピオグリタゾン単独投与時	71.25 (26.1)
M-III	併用投与時	701.42 (29.9)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.93 (0.84~1.03)
	ピオグリタゾン単独投与時	755.97 (33.2)
M-IV	併用投与時	1745.77 (24.3)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.97 (0.89~1.04)
	ピオグリタゾン単独投与時	1808.79 (29.6)

幾何平均値 (CV%)、n=16

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

⑦シクロスポリンとの薬物相互作用

<参考：外国人データ><sup>29)</sup>

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。

血漿中アナグリプチン濃度

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
併用投与時	3195.35 (28.2)	12503.25 (19.0)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.25 (1.092~1.440)	1.20 (1.153~1.249)
アナグリプチン単独投与時	2547.78 (52.4)	10420.32 (21.1)

幾何平均値 (CV%)、n=19

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

### 3) 薬物相互作用－メトホルミン塩酸塩とその他の薬剤－

<参考：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<sup>30)</sup>。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<sub>max</sub>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<sup>31)</sup>。バンデタニブとの併用により、メトホルミンのC<sub>max</sub>が50%上昇し、AUC<sub>0-∞</sub>が74%増加し、腎クリアランスが52%減少した<sup>32)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数<sup>22)</sup>

健康成人男性（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）を空腹時単回経口投与したときの消失速度定数は、アナグリプチンで $0.273 \pm 0.113$  (h<sup>-1</sup>)、メトホルミンで $0.179 \pm 0.0247$  (h<sup>-1</sup>)（平均値±標準偏差）であった。

### (4) クリアランス<sup>21)</sup>

#### アナグリプチン

健康成人男性（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24時間後までの腎クリアランスは $315 \pm 34.3$  mL/h/kg（平均値±標準偏差）であった。

### (5) 分布容積<sup>21, 33)</sup>

#### アナグリプチン

健康成人男性（6例）にアナグリプチン10～400mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の定常状態における見かけの分布容積(V<sub>dss</sub>/F)は2.59～4.20L/kgであった。また、健康成人男性（6例）にアナグリプチン200mgを1日2回（朝夕食直前）、7日間反復経口投与したとき、未変化体のV<sub>dss</sub>/Fは3.08L/kgであった。

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### アナグリプチン

<参考：外国人データ><sup>34)</sup>

健康成人男性（6例）に [<sup>14</sup>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。

<参考：動物試験データ ラット><sup>35)</sup>

絶食下雄性ラットの胃、十二指腸、小腸上部、小腸中部、小腸下部及び結腸を結紮してループを形成後、ループ内に [<sup>14</sup>C] アナグリプチン（2mg/mL）を注入し1時間までの放射能の吸収率を評価した。その結果、放射能の吸収率はそれぞれ2.5、49.3、48.6、10.9、30.9及び9.2%であり、 [<sup>14</sup>C] アナグリプチンは胃でほとんど吸収されず、十二指腸及び小腸上部で高い吸収率を示した。また、小腸の各部位において、小腸中部は十二指腸、小腸上部及び小腸下部に比べて吸収率が低く吸収部位特異性が認められた。

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、サル><sup>35)</sup>

経口投与及び静脈投与時のAUCから求めた絶対的バイオアベイラビリティは、雄性ラット（経口投与：3、10、30mg/kg、静脈投与：10mg/kg）で24.9～54.0%、雌性ラット（経口投与：10mg/kg、静脈投与：10mg/kg）で61.2%、雄性イヌ（経口投与：10mg/kg、静脈投与：10mg/kg）で77.7%、雄性サル（経口投与：3mg/kg、静脈投与：1mg/kg）で50.2%であった。

### メトホルミン塩酸塩

<参考：外国人データ><sup>36)</sup>

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、絶対的バイオアベイラビリティは60.6%であった。

## 5. 分布

### (1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### アナグリプチン

<参考：動物試験データ ラット><sup>37)</sup>

雌雄アルビノラットに [<sup>14</sup>C] アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、中枢神経系への放射能移行は極めて低かった。

### (2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

#### アナグリプチン

<参考：動物試験データ ラット><sup>37)</sup>

妊娠ラットに [<sup>14</sup>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<sub>0-48h</sub>は母体血漿の0.51倍以下であった。また、移行した放射能は母体血漿と同様に経時的に消失した。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### アナグリプチン

<参考：動物試験データ ラット><sup>38)</sup>

哺育中ラットに [<sup>14</sup>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。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### アナグリプチン

<参考：動物試験データ ラット><sup>37)</sup>

雌雄アルビノラットに [<sup>14</sup>C] アナグリプチンを 10mg/kg で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中の放射能濃度は投与後 6 時間 (雄) 又は 30 分 (雌) に最高濃度 (雄 88.4 ± 15.5ng eq./mL、雌 53.4 ± 19.6ng eq./mL) を示した。

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### アナグリプチン

<参考：動物試験データ ラット><sup>37)</sup>

雄性ラットに [<sup>14</sup>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かった。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。一方、雌性ラットに [<sup>14</sup>C] アナグリプチンを 10mg/kg で単回経口投与したとき、雄性ラットと同様な組織内分布を示したが、各組織からの消失は雄性ラットよりも速やかであった。また、雌雄ともに生殖器への特異的な分布は認められなかった。

雄性有色ラットに [<sup>14</sup>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。

<参考：in vitro><sup>37)</sup>

[<sup>14</sup>C] アナグリプチンを 10～100000ng/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。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>37)</sup>

#### アナグリプチン

<参考：in vitro>

[<sup>14</sup>C] 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。また、ヒト血清アルブミン溶液 (40mg/mL) 及びヒト  $\alpha_1$ -酸性糖たん白溶液 (1mg/mL) に [<sup>14</sup>C] アナグリプチンの 10～100000ng/mL の濃度で添加したときの結合率は、それぞれ 13.2～15.3 及び 6.9～10.0% であった。

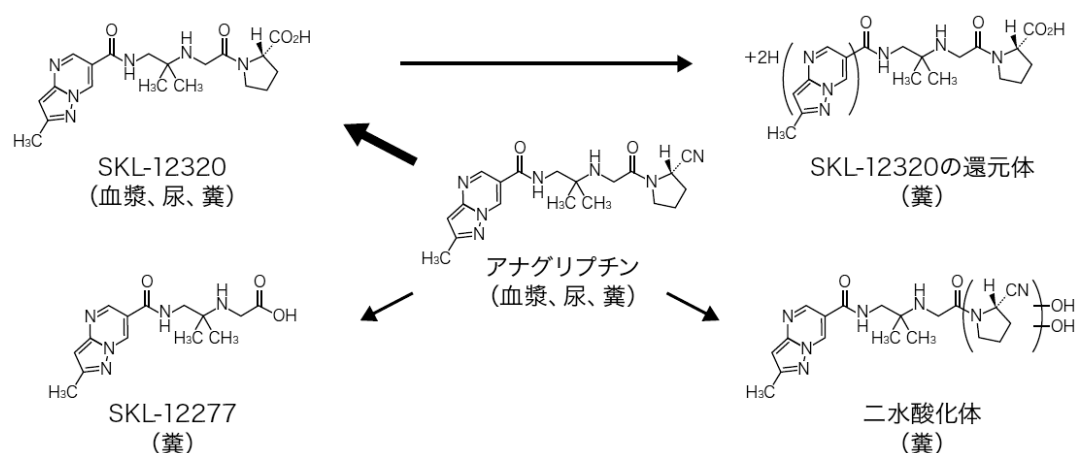
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### アナグリプチン

<参考：外国人データ><sup>34)</sup>

健康成人男性（6例）に [<sup>14</sup>C] 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はアナグリプチン 66.0%、SKL-12320 22.3%）。投与後72時間までの尿中及び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、尿中ではそれぞれ46.55%、17.45%、糞中ではそれぞれ4.14%、11.73%）、また糞中ではこれら以外に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

<参考：in vitro><sup>39)</sup>

[<sup>14</sup>C]アナグリプチンをヒト肝S9と37℃で2時間インキュベーションした結果、[<sup>14</sup>C]アナグリプチンの明確な減少は認められず、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。

#### メトホルミン塩酸塩

<参考：外国人データ><sup>36)</sup>

健康成人に [<sup>14</sup>C] 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。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

#### アナグリプチン

<参考：in vitro><sup>39)</sup>

##### 1) 肝薬物代謝酵素の誘導

ヒト肝細胞にアナグリプチンを添加した結果、アナグリプチン 100 μg/mL における陽性対照に対するCYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4の誘導割合は、それぞれ0、43、29及び17%であり、わずかな誘導を示したが、アナグリプチン 10 μg/mL 添加ではいずれに対しても1.20倍以下であり、誘導を示さなかった。

## 2) チトクローム P450 に対する相互作用

アナグリプチン及びSKL-12320がチトクロームP450分子種 (CYP1A<sup>注1)</sup>、CYP1A2<sup>注2)</sup>、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4) の各典型基質の代謝に与える影響についてヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験にて検討した結果、IC<sub>50</sub>値は100 µg/mL以上であり、併用他剤の代謝を阻害する可能性は低いと推察された。

注1) アナグリプチンのみ評価、注2) SKL-12320のみ評価

## 3) アナグリプチンから SKL-12320 への代謝に関与する酵素

ヒト組換え DPP-4 又はヒト血液と [<sup>14</sup>C] アナグリプチンを各種阻害剤と反応させ、*in vitro* で検討した結果、アナグリプチンから不活性代謝物である SKL-12320 への代謝には、DPP-4、セリン残基を有する加水分解酵素コリンエステラーゼ及び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) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

### アナグリプチン

<参考: *in vitro*><sup>17)</sup>

アナグリプチンの加水分解代謝物である SKL-12320 について、ヒト組換え DPP-4 及び類縁酵素 (ヒト組換え DPP-8、DPP-9 及び FAP、ヒト Caco-2 細胞分画 DPP-2、微生物由来 POP、ヒト血漿 APP、並びにブタ腎臓由来 prolidase、ACE 及び LAP) に対する阻害活性を評価した結果、SKL-12320 は DPP-4 及び類縁酵素に対して阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値 > 500 µmol/L)。

## 7. 排泄

### アナグリプチン

健康成人男性 (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 ± 8.39% (平均値 ± 標準偏差) であった<sup>21)</sup>。

健康成人男性 (6 例) にアナグリプチン 200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、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 ± 5.74% (平均値 ± 標準偏差) であった<sup>33)</sup>。

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして 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。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

<参考: 外国人データ><sup>34)</sup>

健康成人男性 (6 例) に [<sup>14</sup>C] 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。

### メトホルミン塩酸塩

<参考: 外国人データ><sup>36)</sup>

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。



## 8. トランスポーターに関する情報

### アナグリプチン

<参考：in vitro><sup>38)</sup>

#### ・ヒトP糖たん白の関与①

hMDR1 (ヒトP糖たん白) 発現細胞を介した [<sup>14</sup>C] アナグリプチンの経細胞輸送試験の結果、アナグリプチンはヒトP糖たん白の基質であることが示唆された。

#### ・ヒトP糖たん白の関与②

hMDR1 (ヒトP糖たん白) を介する [<sup>3</sup>H] ジゴキシン (ヒトP糖たん白の基質) の経細胞輸送に対する、アナグリプチンの阻害作用を in vitro にて検討した結果、アナグリプチンは極めて高濃度 (1000 μmol/L) において、ヒトP糖たん白によるジゴキシン輸送を31.2%阻害した。

#### ・腎トランスポーターの関与

アナグリプチンの腎排泄におけるトランスポーターの関与を in vitro にて検討した結果、アナグリプチンはhOAT1、hOAT3、hOAT4及びhMRP2の基質であることが示唆された。

#### ・腎トランスポーターに与える影響

腎臓に発現するトランスポーター<sup>注)</sup> を介した各典型基質輸送に対するアナグリプチン阻害作用について、in vitro にて検討した結果、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 (IC<sub>50</sub>値：25.2 及び33.8 μg/mL)。

注) hOAT1、hOAT3、hOAT4、hOCT2、hBCRP、hMRP2、hMRP4

### メトホルミン塩酸塩

<参考：in vitro><sup>40)</sup>

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。

## 9. 透析等による除去率

### アナグリプチン

<参考：外国人データ><sup>41)</sup>

血液透析：血液透析治療中の末期腎不全患者 (6例) にアナグリプチン 400mg を単回経口投与し、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。

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 高齢者における血漿中濃度<sup>3)</sup>

#### アナグリプチン

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 (朝夕食直前)、12週間投与し、年齢 (高齢者：65歳以上、非高齢者：65歳未満) 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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-2h</sub>の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ0.969 (0.647~1.451) 及び1.054 (0.718~1.548) であり、年齢による大きな差は認められなかった。(「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照)

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-2h}$ (ng·h/mL)
高齢者 (n=13)	653 (49.0)	0.5 (0, 2)	908 (46.8)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.969 (0.647~1.451)	—	1.054 (0.718~1.548)
非高齢者 (n=56)	674 (44.1)	0.5 (0, 2)	861 (37.7)

幾何平均値 (CV%) [ $T_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値)]

## (2) 腎機能障害患者における血漿中濃度

### アナグリプチン

<参考：外国人データ><sup>41)</sup>

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 (各6例) 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。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
軽度 (n=6)	3349 (26.1)	1.0 (0.5, 2.0)	12533 (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)	2769 (42.6)	2.0 (0.5, 3.0)	13370 (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)	2991 (32.0)	0.8 (0.5, 3.0)	20446 (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)	3396 (38.6)	1.0 (0.5, 4.0)	24437 (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)	2401 (34.6)	1.5 (0.5, 2.0)	7582 (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： $15 \leq Ccr < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

### メトホルミン塩酸塩

<参考：外国人データ><sup>42)</sup>

腎機能正常者 ( $Ccr : > 90 \text{ mL/min}$ )、軽度 ( $Ccr : 61 \sim 90 \text{ mL/min}$ ) 及び中等度 ( $Ccr : 31 \sim 60 \text{ mL/min}$ ) の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩 850mg を空腹時に単回経口投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$CL_R$ ( $\text{mL}/\text{min}$ )
腎機能正常者(3例)	1.64±0.50	11.22±3.19	11.2±5.2	394.7±83.8
軽度腎機能障害者(5例)	1.86±0.52	13.22±2.00	17.3±21.2	383.6±122.3
中等度腎機能障害者(4例)	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2±7.6	108.3±57.2

$CL_R$  : 腎クリアランス

平均値±標準偏差

### (3) 肝機能障害患者における血漿中濃度

#### アナグリプチン

<参考：外国人データ><sup>43)</sup>

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 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。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
肝機能障害患者 (n=8)	2704.5 (31.0)	1.5 (0.5, 3.0)	11294 (29.7)	5.99 (58.6)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.07 (0.78~1.48)	—	1.17 (0.93~1.47)	0.71 (0.48~1.04)
健康成人 (n=8)	2522.9 (38.4)	1.0 (0.5, 2.0)	9650 (18.7)	8.45 (29.3)

幾何平均値 (CV%) [ $T_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値)]

注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、通常、アナグリプチンとして 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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

#### 11. その他

該当資料なし

## 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

#### 1. 警告

- 1.1 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。[2.2、2.4、8.2、9.2、9.3、11.1.1 参照]
- 1.2 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。[8.2、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照]

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

- 1.1 メトホルミン塩酸塩において特に注意すべき副作用として乳酸アシドーシスが知られており、死亡に至った例も報告されている。「VIII.2. 禁忌内容とその理由」の項を参照し、リスクとなる疾患や状態を有する患者には投与しないこと。
- 1.2 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・肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。また、特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが頻りに報告されており、予後も不良であるため、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 次に示す患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。] [1.1、8.2、11.1.1 参照]
  - ・乳酸アシドーシスの既往のある患者
  - ・重度の腎機能障害（eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む） [9.2.1 参照]
  - ・重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
  - ・心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
  - ・脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
  - ・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。また、脱水状態を来すことがある。] [10.1 参照]
- 2.3 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.4 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。] [1.1、8.2、11.1.1 参照]
- 2.5 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。] [11.1.2 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.1 一般的な注意事項として設定した。

本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、再度過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため設定した。

2.2 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。乳酸アシドーシスの発現リスクが高い疾患・状態であるため、本剤は投与しないこと。

2.3 アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。経口血糖降下剤共通の注意事項である。

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、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ため設定した。

2.4 アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。経口血糖降下剤共通の注意事項である。

重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者は、インスリンによる血糖管理が望まれ、また、乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから設定した。

2.5 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

栄養不良状態、飢餓状態又は衰弱状態の患者では、血糖が低下しやすい状態にあり、低血糖を起こすおそれがあること、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、コルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがあることから設定した。

2.6 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。詳細は、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。

[11. 1. 4 参照]

8.2 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。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1. 1、1. 2、2. 2、2. 4、11. 1. 1 参照]

(1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR 等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、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確認すること。[2. 2、7.、9. 2、9. 3、9. 8 参照]

(2) 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。[2. 2、10. 2 参照]

(3)本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、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。[2.2、10.1 参照]
- ・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[2.2、9.1.1 参照]
- ・乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.1 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。[10.2 参照]

- 8.3 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。[9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 8.4 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。[11.1.2 参照]
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 本剤の有効成分であるメトホルミンとイメグリミンは作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミンの国内臨床試験<sup>44)</sup>において、ビッグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。[10.2 参照]

(解説)

8.1 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267 例）において急性膵炎は報告されなかったが、アナグリプチン錠の市販後において急性膵炎が報告されている。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。

8.2 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

乳酸アシドーシスのリスク因子に対する重要な注意事項を設定した。

メトホルミン塩酸塩を含有する医薬品での重篤な乳酸アシドーシスの国内副作用症例の多くは、既に電子添文で注意喚起している既知のリスク因子を有していた。特に、食欲不振等の経口摂取不良による脱水や過度のアルコール摂取等で、患者の状態が急変し乳酸アシドーシスを発現した症例が複数認められている。患者の状態の急変により乳酸アシドーシスを起こすリスクを回避・軽減するためには、乳酸アシドーシスの予防、初期症状、初期対応に関する患者教育がメトホルミン投与開始時及びその後も適切に行われることが重要となる。

8.3 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

本剤服用の際にめまい、空腹感、脱力感、冷汗、眠気、動悸、手指のふるえ等の低血糖症状があらわれた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うよう、患者及びその家族に対し十分に説明すること。ただし、 $\alpha$ -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、必ずブドウ糖を摂取するように説明すること。

8.4、8.5 アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて、糖尿病の薬物治療における一般的事項として設定した。

8.6 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討していないことから設定した。

8.7 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

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おり、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ことから設定した。

8.8 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症の患者

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の状態

- ・ 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- ・ 激しい筋肉運動

[8.3、11.1.2 参照]

##### 9.1.3 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。[11.1.3参照]

(解説)

9.1.1 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

重症感染症のある患者への本剤の投与は禁忌であるが、その他の感染症のある患者においても慎重に投与すること。

9.1.2 アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。経口血糖降下剤共通の注意事項である。

糖尿病治療において、これらの状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。

9.1.3 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こすおそれがあることから設定した。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1参照]

##### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) 又は透析患者 (腹膜透析を含む)

投与しないこと。[2.2 参照]

### 9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)

慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。特に、eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[7.、8.2 参照]

### 9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者

[8.2 参照]

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

重度以上の腎機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌であるが、軽度～中等度の腎機能障害のある患者においても慎重に投与すること。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1 参照]

#### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.2 参照]

#### 9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.2 参照]

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

重度の肝機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌であるが、軽度～中等度の肝機能障害のある患者においても慎重に投与すること。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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<sup>45)</sup>。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.6、11.1.1 参照]

(解説)

アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌である。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。



(解説)

アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

ラットを用いた非臨床試験においてアナグリプチンの乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内で実施した臨床試験では、小児等を対象とした試験は実施しておらず、本剤の安全性は確立していないことから設定した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。[1.2、8.2、9.2、9.3、11.1.1 参照]

- ・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。
- ・腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- ・eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。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。

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

高齢者は、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とされている。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 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、主にOCT2を介して未変化体のまま尿中に排泄される。[16.4、16.5 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取） [2.2、8.2、11.1.1 参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、本剤投与中の患者には、過度のアルコール摂取を避けさせること。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤 [8.2、11.1.1 参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等 [11.1.1 参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等 [8.2、11.1.1 参照]	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 イメグリミン等 [8.3、11.1.2 参照]	低血糖症状を発現するおそれがある。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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブレート系薬剤 たん白同化ホルモン剤等	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。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ピラジナミド イソニアジド ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	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。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ イサブコナゾニウム ピミテスピブ等 [16.7.2 参照]	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。	OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを介したメトホルミンの腎排泄が阻害されると考えられている。
ジゴキシシン [16.7.1 参照]	アナグリプチンとの併用によりジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。	機序不明
イメグリミン [8.8 参照]	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。

(解説)

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

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて、併用により乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから設定した。

糖尿病用薬、血糖降下作用を増強する薬剤、血糖降下作用を減弱する薬剤

アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて、併用により本剤の血糖降下作用が増強又は減弱するおそれがあることから設定した。

OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤、イメグリミン  
メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

ジゴキシン

アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 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。

[1.1、1.2、2.2、2.4、7.、8.2、9.1.1、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2、13.1 参照]

###### 11.1.2 低血糖（1%未満）

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。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、 $\alpha$ -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。[2.5、8.3、8.4、9.1.2、10.2 参照]

###### 11.1.3 腸閉塞（頻度不明）

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。[9.1.3参照]

###### 11.1.4 急性膵炎（頻度不明）

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。[8.1参照]

###### 11.1.5 類天疱瘡（頻度不明）

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。

###### 11.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -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。

###### 11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

(解説)

11.1.1 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において乳酸アシドーシスは報告されなかったが、軽度な血中乳酸増加が2例（0.7%）報告されている。乳酸アシドーシスはメトホルミン塩酸塩錠において特に注意すべき副作用であり、予後不良のことが多く、死亡に至った例も報告されている。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。

11.1.2 アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において重篤な低血糖は報告されなかったが、非重篤な低血糖が1例（0.4%）報告されている。

アナグリプチン錠の国内で実施した臨床試験（1179例）において、重篤な低血糖1例を含む79例（6.7%）の「低血糖」が報告されている。また、アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の市販後において、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、意識消失を来した例も報告されている。

本剤とスルホニルウレア剤を併用する場合には、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、 $\alpha$ -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。

11.1.3 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において腸閉塞は報告されなかったが、アナグリプチン錠の市販後において腸閉塞が報告されている。便秘、腹部膨満、腹痛等の消化器症状があらわれた場合には観察を十分に行い、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。

11.1.4 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において急性膵炎は報告されなかったが、アナグリプチン錠の市販後において急性膵炎が報告されている。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。

11.1.5 アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において類天疱瘡は報告されなかったが、アナグリプチン錠の市販後において重篤な類天疱瘡が報告されている。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。

11.1.6 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において重篤な肝機能障害、黄疸は報告されなかったが、軽度な臨床検査値異常（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が1例（0.4%）報告されている。また、アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の市販後において重篤な肝機能障害・黄疸が報告されている。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。

11.1.7 メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

国内で実施した臨床試験（267例）において横紋筋融解症は報告されなかったが、アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の市販後において横紋筋融解症が報

告されている。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

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 <sup>注1)</sup>	下痢	便秘、腹部不快感、消化不良、血中アミラーゼ上昇	胃炎、腹部膨満、腹痛、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、食欲不振、胃腸障害
過敏症			発疹、そう痒
肝臓		ALT 上昇、AST 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、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osis
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 上昇、尿中血陽性、蜂巣炎、倦怠感 <sup>注1)</sup> 、空腹感、動悸、脱力感、発汗、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注2)</sup> 、筋肉痛 <sup>注1)</sup>

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) 長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。

(解説)

国内で実施した臨床試験成績並びに、アナグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 副作用発現状況一覧

対象症例数	267例
副作用発現症例数	14例 (5.2%)

副作用の種類	発現症例数 (%)
【代謝および栄養障害】	1 (0.4)
低血糖	1 (0.4)
【胃腸障害】	9 (3.4)
下痢	3 (1.1)
腹部不快感	2 (0.7)
便秘	2 (0.7)
消化不良	1 (0.4)
排便障害	1 (0.4)

副作用の種類	発現症例数 (%)
【臨床検査】	4 (1.5)
血中乳酸増加	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アミラーゼ増加	1 (0.4)
血中尿酸増加	1 (0.4)

(承認時)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 20.0) の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) で集計した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起ることがある。[11.1.1参照]

#### 13.2 処置

13.2.1 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。

13.2.2 血液透析治療中の末期腎不全患者にアナグリプチン400mg<sup>注)</sup>を単回経口投与し、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<sup>4)</sup>（外国人データ）。  
注) アナグリプチンの承認された用法及び用量は、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。

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の電子添文に基づいて設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

アナグリプチン錠の電子添文に基づいて設定した。

アナグリプチンのラットを用い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 1 例で同様の血管肉腫が認められたこと、及び 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ことから設定した。(「IX. 2. (4)がん原性試験」の項参照)



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>46)</sup>

##### アナグリプチン

試験項目		動物種 (性、動物数)	投与経路 投与量	試験成績
中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす作用 (Irwinの変法)	ラット (雄、6)	経口、単回 500、1000、2000 mg/kg	影響なし
呼吸器系	呼吸数、1回換気量及び分時換気量に及ぼす作用	ラット (雄、6)	経口、単回 500、1000、2000 mg/kg	影響なし
心血管系	hERG電流に及ぼす作用 (パッチクランプ法)	ヒト胎児 腎細胞株 HEK293	<i>in vitro</i> 30、100、300 $\mu$ g/mL	IC <sub>50</sub> : >300 $\mu$ g/mL 30 $\mu$ g/mL : 影響なし 100、300 $\mu$ g/mL : hERG電流抑制
	心筋活動電位持続時間に及ぼす作用 (微小電極法)	モルモット 摘出乳頭筋 標本	<i>in vitro</i> 30、100、300 $\mu$ g/mL	30 $\mu$ g/mL : 影響なし 100 $\mu$ g/mL : APD <sub>30-90</sub> 相対値の高値 300 $\mu$ g/mL : APA、V <sub>max</sub> 、APD <sub>30</sub> 、APD <sub>50</sub> 及びAPD <sub>90</sub> 相対値の低値、並びにAPD <sub>30-90</sub> 相対値の高値
	血圧、心拍数及び心電図に及ぼす作用 (テレメトリー法)	無麻酔イヌ (雄、4)	経口、単回 30、100、300 mg/kg	30、100mg/kg : 影響なし 300mg/kg : 可逆性のQRS時間の延長
腎・泌尿器系	尿量、尿中電解質及び尿浸透圧に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200mg/kg : 尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の軽度な増加 600、2000mg/kg : 尿量の増加、並びに尿中ナトリウム、カリウム及び塩素排泄量の増加 いずれの用量においても、尿浸透圧に影響なし
	糸球体濾過量、腎血漿流量及び濾過率に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200mg/kg : 影響なし 600mg/kg : 糸球体濾過量の低下 2000mg/kg : 糸球体濾過量及び腎血漿流量の低下
胃腸管系	胃排出能に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200mg/kg : 影響なし 600、2000mg/kg : 胃排出率の低下

試験項目		動物種 (性、動物数)	投与経路 投与量	試験成績
胃腸管系	小腸輸送能に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200、600mg/kg：影響なし 2000mg/kg：小腸輸送能の抑制
	胃液分泌に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200、600mg/kg：影響なし 2000mg/kg：pHの上昇及びペプシン活性の低下傾向
自律神経系	各種アゴニストによる収縮反応に及ぼす作用 (アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン)	モルモット 摘出回腸 標本	<i>in vitro</i> 38.3、115、 383 $\mu$ g/mL (100、300、 1000 $\mu$ mol/L)	38.3 $\mu$ g/mL：影響なし 115 $\mu$ g/mL：ヒスタミン収縮高比率の低下 383 $\mu$ g/mL：ヒスタミン及びアセチルコリン収縮高比率の低下 塩化バリウム及びセロトニン収縮に対する作用並びにアナグリプチン単独の作用はなし

APA：活動電位振幅、 $V_{max}$ ：最大立ち上がり速度、 $APD_{30}$ ：30%再分極時活動電位持続時間、 $APD_{50}$ ：50%再分極時活動電位持続時間、 $APD_{90}$ ：90%再分極時活動電位持続時間、 $APD_{30-90}$ ： $APD_{90}$ と $APD_{30}$ との差

### (3) その他の薬理試験<sup>47)</sup> (参考情報)

#### アナグリプチン

アナグリプチン及びヒトでの主代謝物であるSKL-12320は、100及び500  $\mu$ mol/Lで評価したいずれのプロテアーゼ (32種類) に対しても阻害作用を示さなかった。また、アナグリプチン及びSKL-12320は、10  $\mu$ mol/Lで評価したいずれの受容体及びイオンチャネルと特異的リガンドとの結合 (60種類) に対して阻害作用を示さなかった。

アナグリプチンは、50  $\mu$ mol/Lで抗CD3  $\epsilon$  抗体刺激によるマウス脾臓由来T細胞の増殖及びLPS刺激によるマウス脾臓由来B細胞の増殖に対して阻害作用を示さなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>48)</sup>

#### アナグリプチン

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	2000	雌雄：>2000
	静脈内	125、250、500、1000、2000	雌雄：500~1000
イヌ	経口	100、300、1000	雌雄：>1000
サル	経口	30、100、300、1000	雌雄：>1000

(2) 反復投与毒性試験<sup>49)</sup>

## アナグリプチン

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4週 経口	200、600、2000	雌雄：200	600mg/kg/日以上：肝臓重量の増加、(雄) 甲状腺濾胞上皮の肥大、(雄) 摂水量の増加を伴う尿検査値の変動 2000mg/kg/日：大脳の脈絡叢上皮の空胞化、縮腫、小葉中心帯肝細胞の肥大、(雌) 甲状腺重量の増加、(雌) 摂水量の増加を伴う尿検査値の変動、(雄) 精細管上皮の変性、(雄) 精巣上体で管腔内細胞残屑
ラット	13週 経口	100、400、2000	雌雄：100	400mg/kg/日以上（主として2000mg/kg/日）：摂水量の増加を伴う尿検査値の変動、(雄) 貧血所見、(雄) 脾臓での髄外造血の亢進 2000mg/kg/日：大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞化、縮腫、肝臓重量の増加、小葉中心帯肝細胞の肥大、(雄) 甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮の肥大、血漿中T <sub>4</sub> 濃度の減少傾向及びTSH濃度の増加傾向、(雄) 精細管の萎縮及び空胞化、(雄) 精巣上体で管腔内細胞残屑及び精子数の減少、(雌) 卵巣重量の増加、(雌) 子宮重量の減少、(雌) 卵巣黄体の大型化、(雌) 子宮内膜間質の萎縮、(雌) 膣粘膜上皮の粘液変性、(雌) 貧血所見、(雌) 脾臓での髄外造血の亢進、網赤血球率の増加、小型球状赤血球の出現
	26週 経口	100、300、1000	雌雄：300	1000mg/kg/日：大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞化、摂水量の増加を伴う尿検査値の変動、(雌) 膣粘膜上皮の粘液変性、(雌) 性周期異常、貧血所見
イヌ	4週 経口	30、100、300	雌雄：100	300mg/kg/日：心拍数の増加、QRS時間及びQTc間隔の延長、縮腫、軟便又は粘液便、便潜血反応陽性、腸管粘膜固有層に好酸球の増加
サル	4週 経口	60、200、600	雄：60 雌：<60	60mg/kg/日以上：(雌) 軽度な胃粘膜障害 200mg/kg/日以上：QRS時間の延長、(雄) 軽度な胃粘膜障害 600mg/kg/日（一部200mg/kg/日）：肝臓重量の増加を伴うびまん性肝細胞の脂肪化
	13週 経口	10、50、300	雌雄：50	300mg/kg/日：QTc間隔の延長
	52週 経口	10、50、300	雌雄：50	300mg/kg/日：PR間隔の延長

### (3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)<sup>50)</sup>

#### アナグリプチン

*In vitro* 試験である細菌を用いた復帰突然変異試験、及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験である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。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、また他の試験では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た。

### (4) がん原性試験 (マウス、ラット)<sup>50)</sup>

#### アナグリプチン

マウスを用いて104週間反復経口投与がん原性試験 (200、600及び2000<sup>※1</sup>mg/kg/日) を実施したところ、アナグリプチンにがん原性は認められなかった。

また、ラットを用いた104週間反復経口投与がん原性試験 (200、600<sup>※2</sup>及び2000<sup>※3</sup>mg/kg/日) を実施したところ、2000<sup>※3</sup>mg/kg/日の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度の増加が見られ、2000mg<sup>※3</sup>/kg/日の雌1例の肝臓にも同様の血管肉腫が見られた。また、2000<sup>※3</sup>mg/kg/日の雄の膀胱において、結石及び移行上皮の単純性過形成の発生頻度が増加し、移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加傾向が見られた。(「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

※1: 雄は74週以降1000mg/kg/日に減量し、102週で剖検した。

※2: 雌は101週で剖検した。

※3: 雌は99週で剖検した。雄は71週以降1000mg/kg/日に減量し、84週で剖検した。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>51)</sup>

#### アナグリプチン

##### 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)

##### <雄投与試験 (200、600 及び 2000mg/kg/日) >

一般毒性学的影響として、2000mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加、肝臓重量の増加、精巣の小型化、精巣及び精巣上体重量の減少、精細管の萎縮及び空胞化、並びに精巣上体の管腔内精子の減少及び管腔内細胞残屑が見られた。雄動物の生殖機能に及ぼす影響として、2000mg/kg/日で精子数及び運動精子率の低下が見られ、それにより受胎能は消失した。初期胚発生に及ぼす影響は600mg/kg/日まで認められなかった。一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量、並びに初期胚発生に関する無毒性量は、いずれも600mg/kg/日と推定された。

##### <雌投与試験 (200、600及び2000mg/kg/日) >

一般毒性学的影響として、600mg/kg/日以上で肝臓重量の増加、2000mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の減少、並びに摂水量の増加が見られた。生殖機能に及ぼす影響として、2000mg/kg/日で性周期の延長が見られた。初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。雌動物の一般毒性学的無毒性量は200mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は600mg/kg/日、初期胚発生に関する無毒性量は2000mg/kg/日と推定された。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

<ラット (200、600 及び 2000mg/kg/日) >

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、600mg/kg/日以上で摂水量の増加、2000mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の減少、並びに肝臓重量の増加が見られた。しかし、生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。胚・胎児発生に及ぼす影響として、2000mg/kg/日で胎児の発育遅延を示唆する生存胎児体重の減少、並びに仙尾椎骨の骨化数の減少及び第5胸骨核骨化率の減少傾向が見られた。しかし、催奇形性作用は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は200mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は2000mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は600mg/kg/日と推定された。

<ウサギ (150、300 及び 600mg/kg/日) >

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、600mg/kg/日で排糞量の減少、無排便、体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響として、600mg/kg/日で流産が見られた。胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量は300mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は600mg/kg/日と推定された。

## 3) 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 (ラット)

<ラット (200、600 及び 2000mg/kg/日) >

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、600mg/kg/日以上で摂餌量の減少、体重増加抑制及び摂水量の増加、2000mg/kg/日で肝臓重量の増加が見られた。しかし、生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。出生児に及ぼす影響として 600mg/kg/日以上で発育抑制 (体重増加抑制) が見られた。しかし、外表分化、感覚・反射機能、行動・学習及び生殖機能に対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 200mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は 2000mg/kg/日、出生児に関する無毒性量は 200mg/kg/日と推定された。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性<sup>50)</sup>

### アナグリプチン

#### 1) 抗原性試験 (モルモット、マウス)

モルモットを用いて能動全身性アナフィラキシー (ASA) 反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を、マウスを用いて異種 (ラット) PCA反応を行った結果、いずれの反応も陰性であり、アナグリプチンが抗原性を示す可能性は低いと考えられた。

#### 2) 免疫毒性試験 (ラット)

ラットを用いて4週間反復経口投与による免疫毒性試験 (200、600及び2000mg/kg/日) を実施した。T細胞依存性抗原に対する特異抗体産生能及びリンパ球サブセットに対する影響を指標にした。その結果、いずれの指標においてもアナグリプチン投与による影響は認められず、アナグリプチンが免疫毒性を示す可能性は低いと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：メトアナ配合錠 LD、メトアナ配合錠 HD

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：アナグリプチン 該当しない

メトホルミン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：メトアナ配合錠LD・HDを服用される患者さんへ（「XⅢ. 備考 其他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：本剤は、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を含む配合剤である。

アナグリプチン：スイニー錠 100mg

メトホルミン塩酸塩：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」

同 効 薬：アナグリプチン、メトホルミン塩酸塩等の糖尿病用薬

### 7. 国際誕生年月日

2012年9月28日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メトアナ配合錠 LD	2018年9月21日	23000AMX00819000	2018年11月20日	2018年11月21日
メトアナ配合錠 HD	2018年9月21日	23000AMX00820000	2018年11月20日	2018年11月21日

9. 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

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果>

再審査結果通知年月日：2024年9月11日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4年：2018年9月21日～2022年9月20日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトアナ 配合錠 LD	3969109F1021	3969109F1021	126545301	622654501
メトアナ 配合錠 HD	3969109F2028	3969109F2028	126544601	622654401

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド 2018-2019, 文光堂, 2018 ; 60
- 2) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.9)
- 3) 社内資料：アナグリプチン第II相試験（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.5.1 及び CTD 2.7.2.3.2.5)
- 4) 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（承認年月日：2018年9月21日、CTD 2.7.6.4)
- 5) 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（承認年月日：2018年9月21日、CTD 2.7.6.5)
- 6) 再審査報告書：使用成績調査（再審査結果通知：2024年9月11日)
- 7) Drucker DJ, et al. : Lancet. 2006 ; 368 (9548) : 1696-1705 PMID:17098089
- 8) 金 慧徳 他：薬理と治療. 2012 ; 40 (10) : 883-894
- 9) Ahrén B : Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 ; 21 (4) : 517-533 PMID:18054733
- 10) Vilsbøll T, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2003 ; 88 (1) : 220-224 PMID:12519856
- 11) 角南由紀子 他：薬理と治療. 2012 ; 40 (10) : 847-858
- 12) Rena G, et al. : Diabetologia. 2013 ; 56 (9) : 1898-1906 PMID:23835523
- 13) Miller RA, et al. : Nature. 2013 ; 494 (7436) : 256-260 PMID:23292513
- 14) Cho YM, et al. : Diabetologia. 2011 ; 54 (2) : 219-222 PMID:21116606
- 15) Lee AJ : Pharmacotherapy. 1996 ; 16 (3) : 327-351 PMID:8726592
- 16) McCreight LJ, et al. : Diabetologia. 2016 ; 59 (3) : 426-435 PMID:26780750
- 17) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.1)
- 18) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.9)
- 19) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.10)
- 20) 社内資料：アナグリプチンの膵β細胞に対する作用（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.11)
- 21) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.1)
- 22) 社内資料：生物学的同等性試験（承認年月日：2018年9月21日、CTD 2.7.6.2)
- 23) 社内資料：食事の影響試験（承認年月日：2018年9月21日、CTD 2.7.6.1)
- 24) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.8)
- 25) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.12)
- 26) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.1.1 及び CTD2.7.6.3.7)
- 27) 社内資料：アナグリプチンとジゴキシンの薬物相互作用（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.10)
- 28) 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（スイニー錠 承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.13)



- 2 9) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.11)
- 3 0) Somogyi A, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1987 ; 23 (5) : 545-551 PMID:3593625
- 3 1) Song IH, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 ; 72 (4) : 400-407 PMID:26974526
- 3 2) Johansson S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2014 ; 53 (9) : 837-847 PMID:25117183
- 3 3) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.2)
- 3 4) 社内資料: アナグリプチンの健康成人におけるマスバランス (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.3)
- 3 5) 社内資料: 非臨床試験-アナグリプチンの薬物動態試験: 吸収 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.4.3)
- 3 6) Pentikäinen PJ, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1979 ; 16 (3) : 195-202 PMID:499320
- 3 7) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.4.4)
- 3 8) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.4.6、CTD 2.6.4.7.2 及び CTD 2.6.4.7.3)
- 3 9) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.4.5 及び CTD 2.6.4.7.1)
- 4 0) Kimura N, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005 ; 20 (5) : 379-386 PMID:16272756
- 4 1) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.6)
- 4 2) Sambol NC, et al. : J Clin Pharmacol. 1995 ; 35 (11) : 1094-1102 PMID:8626883
- 4 3) 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 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.5)
- 4 4) Dubourg J, et al. : Diabetes Obes Metab. 2022 ; 24 (4) : 609-619 PMID:34866306
- 4 5) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend. 1961 ; 253 : 321-323
- 4 6) 社内資料: アナグリプチンの安全性薬理試験 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.2.4)
- 4 7) 社内資料: アナグリプチンの副次的薬理試験 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.2.3)
- 4 8) 社内資料: アナグリプチンの単回投与毒性試験 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.6.2)
- 4 9) 社内資料: アナグリプチンの反復投与毒性試験 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.6.3)
- 5 0) 社内資料: アナグリプチンのその他の特殊毒性 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.6.6)
- 5 1) 社内資料: アナグリプチンの生殖発生毒性試験 (スイニー錠 承認年月日: 2012年9月28日、CTD 2.6.6.4、CTD 2.6.6.5、CTD 2.6.6.8.1 及び CTD 2.6.6.8.2)
- 5 2) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database <<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2024/9/5 アクセス)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

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

<効能又は効果に関連する注意>は「V. 治療に関する項目」の項参照

用法及び用量

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。

<用法及び用量に関連する注意>は「V. 治療に関する項目」の項参照

外国での発売状況（2020 年 4 月現在）

国名	韓国
販売名	GUARDMET tab. 100／500mg、GUARDMET tab. 100／850mg、GUARDMET tab. 100／1000mg
会社名	JW Pharmaceutical
発売年月	2016 年 4 月
剤形	フィルムコーティング錠
含量	アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩：100mg／500mg、100mg／850mg、100mg／1000mg 100／500mg：1 錠中アナグリプチン 100mg、メトホルミン塩酸塩 500mg 100／850mg：1 錠中アナグリプチン 100mg、メトホルミン塩酸塩 850mg 100／1000mg：1 錠中アナグリプチン 100mg、メトホルミン塩酸塩 1000mg
効能又は効果	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
用法及び用量	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 200mg とメトホルミン 2000mg 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 100mg 1 日 2 回（1 日合計 200mg）及びメトホルミン既存用量を投与し、本剤 100／500mg、100／850mg 又は 100／1000mg 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）<sup>52)</sup>

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意「9.5妊婦」

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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<sup>45)</sup>。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.6、11.1.1参照]

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	メトホルミン塩酸塩：C (2024年9月現在)

参考：分類の概要

<オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉砕

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

#### 2. その他の関連資料

##### 患者用使用説明書

「メトアナ配合錠 LD・HD を服用される患者さんへ」(A6版4ページ 2024年9月改訂)

### メトアナ<sup>®</sup>配合錠 LD/HD を服用される患者さんへ

メトアナ配合錠は血糖を下げるお薬です。  
服用される前に、以下の注意をよく読んでください。

<b>メトアナ<sup>®</sup>配合錠LD</b> メトホルミン塩酸塩 250mg アグリチンタム 100mg (1錠あたり)	<b>メトアナ<sup>®</sup>配合錠HD</b> メトホルミン塩酸塩 500mg アグリチンタム 100mg (1錠あたり)
---	---

飲み方：1回1錠 1日2回(朝と夕) 食事の前後どちらでもかまいません

**低血糖について**  
高所作業や自動車の運転等、危険を伴う作業に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながる可能性があります。特に注意してください。

糖尿病で薬を飲んでいることを周囲に知らせておく  
十分注意していても、場合によっては意識を失うような強い低血糖が突然起こる場合もありますから、自分は現在糖尿病で薬を飲んでいることをあらかじめ家族や周囲に知らせておく、またそのことを書いたカードを身につけておくなど、すぐに治療してもらえるようにしておくことが大切です。

#### 1. メトアナ配合錠の服用方法について

- 飲み忘れたときは、気づいたときに1回分(1錠)を服用してください。ただし、次の服用時間が近い場合は、次の服用時間に1回分(1錠)を服用してください。2回分を一度に服用しないでください。
- 食事がとれないとき、体調が悪いとき、激しい運動を行うとき、検査や手術を受けるときなどは、服用を中止しなければならない場合があります。詳しい飲み方については、主治医の指示に従ってください。

#### 2. メトアナ配合錠の服用中に気をつけていただきたいこと

(1) 乳酸アシドーシス  
次のような症状がひどいとき、または続くときは、飲むのをいったんやめ、すぐに医師にご連絡ください。

**吐き気・嘔吐、腹痛、下痢、倦怠感、筋肉痛、呼吸が苦しい**

(2) 低血糖  
次のような症状が起きることがあります。低血糖は軽いうちから糖分をとると治ります。すぐに砂糖やブドウ糖などをとってください。

**強い空腹感、力のめけた感じ、発汗、手足のふるえ、頭痛など**

#### 3. 乳酸アシドーシスについて

(1) 乳酸アシドーシスとは  
血液中の乳酸が増えて、血液が酸性になった状態です。まれな副作用ですが、早期に発現して治療する必要があります。腎臓、心臓、肺や肝臓に病気がある人、アルコール多飲者、高齢者などで起きやすいとされています。

#### (2) 乳酸アシドーシスを予防するために

メトアナ配合錠を飲むときは、定期的に腎機能や肝機能の検査が行われます。腎臓に病気のある人、高齢の人では、検査の回数が多くなる場合があります。

腎臓、心臓、肺や肝臓に病気がある人、飲酒量が多い人、重度の感染症や外傷のある人、手術を受ける予定のある人、または受けたばかりの人、乳酸アシドーシスを起こしたことがある人は主治医に申し出てください。

- 脱水状態が疑われるとき、発熱や下痢、嘔吐などの胃腸症状があるとき、食欲がなく食事がとれないときは、念のため服用を中止し、主治医に相談してください。
- 脱水状態にならないように、日頃から適度な水分摂取を心がけてください。
- お酒を飲みすぎないようにしてください。
- ヨード造影剤を使う検査をするときは、事前に主治医に申し出てください。
- 他の医師に何か薬を処方してもらったときには、すでにメトアナ配合錠を飲んでいることを申し出てください。

#### 4. 低血糖について

(1) 低血糖とは  
血液中の糖分が少なすぎた危険な状態です。空腹時、運動中や運動後、就寝前などに起こりやすく、主に以下のような症状が現れます。

異常な空腹感、冷や汗、手足のふるえ、力のめけた感じ、ぼんやり感、頭痛・目のちらつき、ふるつき



その他の症状として、動悸、呼吸がはやくなる、眠気、あくび、顔面蒼白、いつもと人柄が違ったような行動をとるなどがあります。重症の場合はいけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。

#### (2) 低血糖を予防するために

- 薬の量や飲み方：主治医の指示を正しく守ってください。勝手に量や飲み方をかえるような自己流のやり方は危険です。
- 食事・運動など：みだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。お酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢などは低血糖を起こしやすいので注意してください。食事がとれない場合は、主治医に連絡してその指示をうけてください。
- 他の薬を飲むとき：薬の中には、いっしょに飲むと低血糖を起こすものがあります。何か別の薬を飲むときには、主治医や薬剤師に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらったときには、すでにメトアナ配合錠を飲んでいることを申し出てください。

#### (3) 低血糖が起こった場合の対応

- 軽い低血糖は糖分をとると治る：普段から砂糖やブドウ糖を持ち歩き、いつでも、どこでもとれるように準備しておいてください。決してがまんしてはいけません。ただし、ミグリトール(商品名:セイブルなど)、アカルボース、ボグリボース(商品名:ベイスンなど)を併用している場合には、砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。

医師機関名

株式会社 三和化学研究所  
2024年改訂  
MTA-008 A00558 P12400