11 DJ
580699-11
580698-11
580697-11

日本標準商品分類番号
873962

**2018年2月改訂（第10版）
*2016年3月改訂

劇薬
処方箋医薬品注)

ビグアナイド系経口血糖降下剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

メトグルコ®錠250mg
メトグルコ®錠500mg

METGLUCO®

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22200AMX00234	22400AMX01367
薬価収載	2010年4月	2013年5月
販売開始	2010年5月	2013年8月
*再審査結果	2015年12月	
国際誕生	1959年3月	

令和元年5月31日
令和元年度第3回安全対策調査会
資料1－3

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕
腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

■組成・性状

販売名	メトグルコ錠250mg			メトグルコ錠500mg			
有効成分	1錠中メトホルミン塩酸塩 250mg			1錠中メトホルミン塩酸塩 500mg			
添加物	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク			ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク			
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			
外形	DS 271	250		DS 272	500		
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	9.1	4.0	270.5	15.8	7.3	5.7	538
識別コード	DS271			DS272			

■効能・効果

2型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
(1)食事療法・運動療法のみ
(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

■用法・用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。
通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
次に掲げる状態の患者
(1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(2)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(3)軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
(4)軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
(5)感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(7)「相互作用」(1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕

(8)他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1)まれに**重篤な乳酸アシドーシス**を起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1)過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕

2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕

3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(2)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

(3)脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

(4)腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

1)腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL以上、小児では血清クレアチニン値 1.0mg/dL超であった(「臨床成績」の項参照)。〕

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

(5)肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕

(6)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。

(7)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

(8)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(9)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3〜4ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

(10)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

3. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意(併用に注意すること)

		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
		腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
		利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
**	(2)血糖降下作用を増強する薬剤			
		糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用の場合には**ブドウ糖**を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強。
		たん白同化ホルモン剤		機序不明。
		サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
		β遮断剤 プロプラノロール 等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
		モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(3)血糖降下作用を減弱する薬剤			
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明。
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
**	(4) シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。

4. 副作用

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

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

(1)重大な副作用注1)

1)乳酸アシドーシス(頻度不明)

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

2)低血糖(1～5％未満)

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

3)肝機能障害、黄疸(頻度不明)

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

4)横紋筋融解症(頻度不明)

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

(2)その他の副作用注1)

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

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明
* **消化器**注2)	下痢(15.3％)、悪心	食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐	腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加	
* **血液**			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
過敏症注3)			発疹、瘙痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常		乳酸上昇	CK(CPK)上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加	ケトーシス
その他			めまい・ふらつき、全身倦怠感注2)、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミンB_{12}減少注4)	筋肉痛注2)

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

注2)乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注3)発現した場合は投与を中止すること。

注4)長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

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

(1)本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される(「薬物動態」の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

(2)腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。〕

(3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている[1)]。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。〔「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照〕

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

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

10. その他の注意

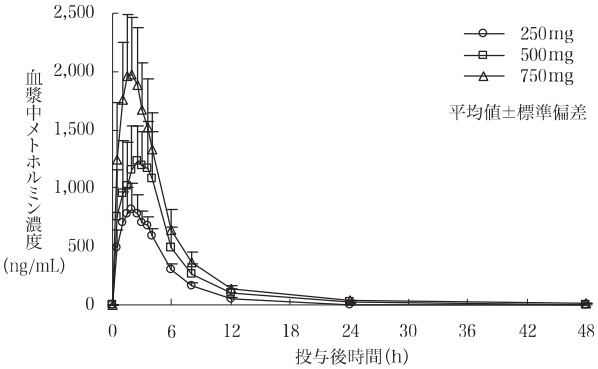
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

(1)単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

(2)食事の影響

健康成人男性12例にメトホルミン塩酸塩750mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてC_{max}が約20％低下したが、AUC_{0-48}及び尿中排泄率に差は認められなかった。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩500mgを食直前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与時期	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
食直前(12例)	1.5 ± 0.6	1,060 ± 237	6,186 ± 1,249	4.5 ± 0.8
食後 (12例)	3.4 ± 0.6	1,014 ± 162	6,486 ± 823	4.0 ± 0.5

平均値±標準偏差

(3)反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩500mgあるいは750mg(各9例)を6日間反復経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は投与2～4日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。

(4)生物学的利用率(外国人データ)

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の生物学的利用率は60.6％であった[2)]。

2. 血漿蛋白結合率

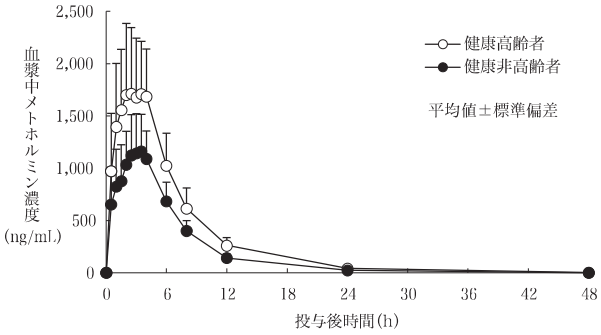
1.1～2.8％(in vitro、ヒト血漿、0.1～100μg/mL、限外ろ過法)

3. 代謝・排泄

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人(外国人)3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6％であった[2)]。メトホルミンは、主要なCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の代謝活性に影響を与えなかった(in vitro)。また、ヒトのトランスポーター発現細胞(hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3)を用いて検討した結果、hOCT2が高い輸送能を示したことから、本剤は主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。

4. 高齢者

健康高齢男性(65歳以上、クレアチニンクリアランス：＞60mL/min)及び健康非高齢男性(20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス：＞90mL/min)にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
健康高齢者(12例)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 633	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者(6例)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,907 ± 2,325	3.5 ± 0.6

平均値±標準偏差

5. 小児[3)]

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、メトホルミン塩酸塩を1日2～3回に分割して、500～2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度173点を用いて、ポピュレーションPK解析を実施した。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ(推定値±標準誤差)は、見かけのクリアランスが69.9±3.96L/h、見かけの分布容積が525±52.1L、吸収速度定数が1.98±0.563h^{-1}であり、これらを用いて、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、下表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータ(投与条件：1日3回反復投与後)

1回投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg(36例)	1.5 ± 0.0	521 ± 119	5,095 ± 2,814	5.4 ± 1.7
500mg(36例)	1.5 ± 0.0	1,042 ± 237	10,191 ± 5,629	5.4 ± 1.7

平均値±標準偏差

6. 腎機能障害患者(外国人データ)

外国人の腎機能障害者(クレアチニンクリアランス：≦90mL/min)にメトホルミン塩酸塩を単回で静脈内あるいは経口投与した場合、腎機能正常者(クレアチニンクリアランス：＞90mL/min)と比較してC_{max}の上昇、AUCの増加、$T_{1/2}$の延長、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少がみられた[4, 5)]。

7. 薬物相互作用

(1)シメチジンとの併用(外国人データ)

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのC_{max}が約60％上昇し、AUC_{0-24}が約40％増加した。

**(2)ドルテグラビルとの併用(外国人データ)[6]

健康成人に対し本剤とドルテグラビル50mg/日及び100mg/日を併用して反復投与した場合、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。

**(3)バンデタニブとの併用(外国人データ)[7]

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50％及び74％増加し、腎クリアランスが52％減少した。

(4)その他の薬剤との併用(外国人データ)

2型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドのC_{max}が約37％低下し、$AUC_{0-\infty}$が約22％減少した。健康成人に対し本剤とニフェジピンを併用した場合、メトホルミンのC_{max}が約21％上昇し、AUC_{0-24}が約16％増加した。フロセミドを併用した場合、メトホルミンのC_{max}が約22％上昇し、フロセミドのC_{max}が約31％低下し、AUC_{0-36}が約12％減少した。プロプラノロール又はイブプロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった。

■臨床成績

1. 成人

2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験注)において、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

注)試験対象から以下の患者を除外した。

- 投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上(酵素法)の腎機能障害を有する患者
- 投与前のAST(GOT)又はALT(GPT)が基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者
- 20歳未満又は75歳以上の患者(長期投与試験は20歳未満のみを除外した。)

治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。

(1)食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病[8]

1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)はそれぞれ0.67±0.64％(106例)、1.07±0.68％(106例)低下した。低血糖症の副作用は認められなかった。

(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病[9]

1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値はそれぞれ0.74±0.68％(102例)、1.22±0.75％(103例)低下した。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8％(10/102例)、21.2％(22/104例)に発現した。

治療効果不十分例を対象とした長期投与試験の結果は以下のとおりであった。

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1日500mgより開始し、1日750～2,250mgを2～3回に分割して54週間投与した結果、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c(NGSP)値は1.30±0.78％(165例)低下した。HbA1c(NGSP)値6.9％未満の割合は、投与開始前7.3％(12/165例)に対して14週後で65.4％(100/153例)、26週後で73.5％(108/147例)、54週後で80.7％(113/140例)であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみの患者では発現せず、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な患者では11.6％(10/86例)に発現した[10]。

また、2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤が投与された640例のeGFR別副作用の発現割合は、90mL/min/1.73m^{2}以上で61.4％(135/220例)、60～90mL/min/1.73m^{2}未満で64.9％(253/390例)、30～60mL/min/1.73m^{2}未満で70.0％(21/30例)であった。

2. 小児

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験注)[11]において、HbA1c(NGSP)値、グリコアルブミン値、空腹時血糖値の改善が認められた。低血糖症の副作用は認められなかった。

注)試験対象から以下の患者を除外した。

- 投与前の血清クレアチニン値が1.0mg/dL(酵素法)を超える腎機能障害を有する患者
- 投与前のAST(GOT)又はALT(GPT)が基準値上限の3倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の5倍未満の患者は投与可
- 5歳以下及び18歳以上の患者

1日500～2,000mgを2～3回に分割して24週間(可能な場合は52週間)投与した結果は以下のとおりであった(なお、組み入れられた患者の体重は44.4～112.0kgであった)。

(1)食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)は24週間投与で0.76±0.58％(14例)低下した。52週継続例では0.71±0.69％(10例)低下した。

(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.40±1.87％(4例)低下した。52週継続例では0.45±0.78％(2例)低下した。

(3)食事療法・運動療法に加えて1日750mg以下のメトホルミンで効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.98±1.62％(17例)低下した。52週継続例では0.65±1.17％(13例)低下した。

■薬効薬理

1. 血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物である*db/db*マウスにおいて、血糖値の低下作用及びHbA1c値の増加抑制作用を示す。

2. 作用機序[12]

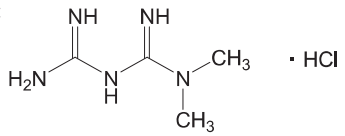
主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている。

■有効成分に関する理化学的知見

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

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

構造式：



分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.62

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融　点：約221°C(分解)

■取扱い上の注意

1. 錠剤を取り出すときに特異なにおいがすることがある。〔本剤の原料に由来する成分による。〕
2. 本剤とオルメサルタン メドキソミル製剤等との一包化は避けること。〔一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。〕

■包装

メトグルコ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]500錠

メトグルコ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]500錠

■主要文献

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

2) Pentikäinen, P.J. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 16：195, 1979

3) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験における母集団薬物動態解析
4) Sambol N.C. et al.：J.Clin.Pharmacol., 35：1094, 1995
5) Sirtori C.R. et al.：Clin.Pharmacol.Ther., 24：683, 1978
**6) Song I.H. et al.：J Acquir Immune Defic Syndr., 72：4, 400, 2016
**7) Johansson, S. et al.：Clin Pharmacokinet., 53：837, 2014
8) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験（単独療法）
9) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験（SU剤併用療法）
10) 大日本住友製薬資料：長期投与試験
11) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験
12) Lee, A.J.：Pharmacotherapy, 16：327, 1996

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8
提携
Merck Santé（フランス）

®登録商標（Merck Santé所有）

Z32

※※2018年２月改訂（第17版）
※2014年９月改訂

貯　　法：気密容器、
室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬
処方箋医薬品注)

経口糖尿病用剤
日本薬局方

メトホルミン塩酸塩錠
グリコラン®錠250mg
Glycoran® Tablets 250mg

日本標準商品分類番号
８７３９６２

承認番号	21800AMX10684000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1961年３月
再評価結果	1993年３月
効能追加	2009年５月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

※ **警　告**

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[「禁忌」の項参照] また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。

禁　忌（次の患者には投与しないこと）

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

組成・性状

1.組成
本剤は日本薬局方にメトホルミン塩酸塩錠の名称で収載されており、１錠中日本薬局方メトホルミン塩酸塩250mgを含有する。添加物としてD-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。

2.製剤の性状
本剤は両面に割線を施した白色の円形のフィルムコーティング錠である。

表	裏	側面	識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			302	9.1	4.5	278

効能・効果

２型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
(1)食事療法・運動療法のみ
(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

用法・用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として１日量500mgより開始し、１日２～３回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、１日最高投与量は750mgとする。

使用上の注意

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
次に掲げる状態の患者
(1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
［低血糖を起こすおそれがある。］
(2)激しい筋肉運動
［低血糖を起こすおそれがある。］
(3)感染症
［乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］
(4)「相互作用」(1)に示す薬剤との併用
［乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］
(5)他の糖尿病用薬を投与中の患者
（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

※2.重要な基本的注意
(1)まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
1)過度のアルコール摂取を避けること。
（「禁忌」の項参照）
2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。
（「禁忌」の項参照）

3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。
（「重大な副作用」の項参照）

(2)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。
（「相互作用」の項参照）

(3)脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用」の項参照）

(4)腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

(5)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。

(6)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。

(7)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

※(8)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を３～４ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

(9)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

※※3.相互作用

※ 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
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
	利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
(2)血糖降下作用を増強する薬剤			
※	糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤	併用により低血糖が起こることがある。スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強
	たん白同化ホルモン剤		機序不明
	サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	β-遮断剤 プロプラノロール等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
(3)血糖降下作用を減弱する薬剤			
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。

		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		ニコチン酸	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
		フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
※※	(4)	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系（OCT2）阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。

※4.副作用

総症例2,455例中、副作用の報告されたものは525例（21.38％）であり、その主なものは下痢170例（6.92％）、食欲不振80例（3.26％）、腹痛52例（2.12％）、悪心41例（1.67％）等の消化器症状である。

（再評価結果時）

⑴重大な副作用

1)乳酸アシドーシス（頻度不明）

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

2)低血糖（頻度不明）

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

3)肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

4)横紋筋融解症

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。

⑵その他の副作用

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

種類＼頻度	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
消化器*	下痢	食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘	消化不良等	胃炎、胃腸障害、放屁増加
血液				貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
過敏症**		発疹等		そう痒
肝臓				肝機能異常
腎臓				BUN上昇、クレアチニン上昇
代謝異常				CK（CPK）上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
その他		全身倦怠感*、頭痛、頭重	眠気	筋肉痛*、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB_{12}減少***

＊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。

＊＊投与を中止すること。

＊＊＊長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

［動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。］

⑵授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8.過量投与

症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

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

9.適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

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

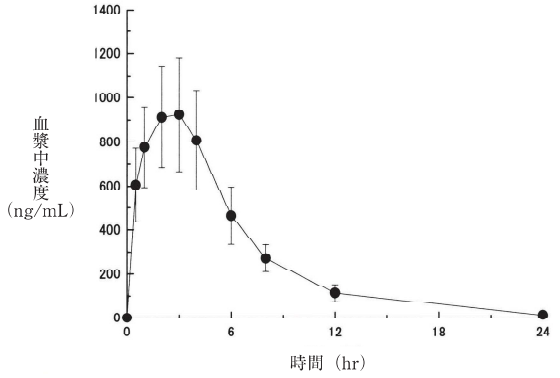
10.その他の注意

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

薬物動態

1.血漿中濃度[1)]

健康成人21例に本剤１錠（メトホルミン塩酸塩250mg）を空腹時に経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約2.4時間で最高値に達し、その後約3.6時間の半減期で消失した。



健康成人に空腹時にグリコラン錠250mgを経口投与した後の血漿中未変化体濃度（平均値±標準偏差、n＝21）

薬物動態パラメータ

Dose (mg/body)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
250	2.36±0.96	997±255	6680±1410	3.61±0.54

平均値±標準偏差、n＝21

※※2.薬物相互作用

(1)ドルテグラビルとの併用（外国人データ）[2)]

健康成人に対し本剤とドルテグラビル50mg/日及び100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンのCmax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。

(2)バンデタニブとの併用（外国人データ）[3)]

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのCmax及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した。

薬効薬理

1.血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物（マウス[4)]、ラット[5),6)]、ウサギ[6)] 等）において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール（ウサギ[7)]）、クロルプロマジン、クロルプロチキセン（ラット[5)]）により抑制され、水素化麦角アルカロイド（ウサギ[8)]）により増強される。

2.作用機序

膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている[9)]。

(1)肝での糖新生抑制

(2)末梢での糖利用促進

(3)腸管からのグルコース吸収抑制

有効成分に関する理化学的知見

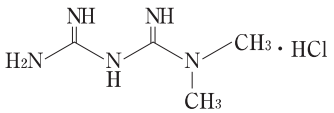
一　般　名：メトホルミン塩酸塩（Metformin Hydrochloride）（JAN）

化　学　名：1, 1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分　子　式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分　子　量：165.62

化学構造式：



性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

融　　点：約221℃（分解）

取扱い上の注意

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

包　　装

グリコラン錠250mg：PTP100錠、210錠、1000錠
バラ500錠

※※主要文献

1)埜中希代子, 他. GLY錠を経口投与した後の血漿中濃度の測定及び解析（日本新薬社内資料）

2)Song IH, *et al.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2016；72(4)：400-7

3)Johansson S, *et al.* Clin Pharmacokinet. 2014；53(9)：837-47

4)Proske G, *et al.* Arzneimittel-Forsch. 1962；12(3)：314-8

5)Opitz K, *et al.* Deut Med Wochenschr. 1962；87(2)：105-6

6)Sterne J. Thérapie. 1958；13：650-9

7)小澤　光, 他. 日薬理誌. 1971；67(2)：12-3

8)Kroneberg G, *et al.* Arzneimittel-Forsch. 1958；8(7a)：470-5

9)Lee AJ. Pharmacotherapy. 1996；16(3)：327-51

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル　0120-321-372

TEL　075-321-9064

FAX　075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

**2018年6月改訂（第15版）
*2017年6月改訂

チアゾリジン系薬／ビグアナイド系薬配合剤
―2型糖尿病治療剤―

日本標準商品分類番号　873969

劇薬　処方箋医薬品[注1)]

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠

メタクト®配合錠LD
メタクト®配合錠HD

METACT® Combination Tablets LD & HD

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（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。）

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD	22200AMX00312	2010年6月	2010年7月
HD	22200AMX00313	2010年6月	2010年7月

*	再審査結果	2017年3月

【警 告】

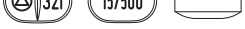
重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（**【禁忌】**の項参照）また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(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) 次に示す状態の患者［乳酸アシドーシスを起こしやすい。］
　1) 乳酸アシドーシスの既往
　2) 腎機能障害（軽度障害も含む）［腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。］
　3) 透析患者（腹膜透析を含む）［高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。］
　4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態［乳酸産生が増加する。］
　5) 過度のアルコール摂取者［肝臓における乳酸の代謝能が低下する。］
　6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
　7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(3) 肝機能障害［肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。］
(4) 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。］
(5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。］
(6) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者［低血糖を起こすおそれがある。］
(7) 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
(8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

本剤は日本薬局方ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠である。

	メタクト配合錠LD	メタクト配合錠HD
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg（ピオグリタゾン塩酸塩16.53mg）メトホルミン塩酸塩500mg	ピオグリタゾンとして30mg（ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg）メトホルミン塩酸塩500mg
剤　　形	フィルムコーティング錠	
錠剤の色	白色	帯黄白色
識別コード	△ 321	△ 322
形　　状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面
長径（mm）	13.7	14.2
短径（mm）	8.7	9.2
厚さ（mm）	約6.6	約6.5

添加物：結晶セルロース、ポビドン、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、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（配合錠HDにのみ含有）

【効能・効果】

2型糖尿病
ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
(2) 原則として、既に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）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）を併用し状態が安定している場合、あるいは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）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
(3) 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）を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＞

ピオグリタゾン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、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。**

注1）処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

⑴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）

⑵次に掲げる状態の患者

1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足[低血糖を起こすおそれがある。]

2)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]

3)感染症[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]

4)ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質との併用[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]

5)他の糖尿病用薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

⑴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。

⑵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)

⑶まれに**重篤な乳酸アシドーシス**を起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1)過度のアルコール摂取を避けること。(**【禁忌】**の項参照)

2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。(**【禁忌】**の項参照)

3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。(「重大な副作用」の項参照)

⑷**低血糖症状**を起こすことがあるので、**高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること**。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。

⑸脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2 阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。(「相互作用」の項参照)

⑹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腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

⑺ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照)

⑻ピオグリタゾンを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。

⑼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。

⑽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。

⑾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 kg/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5μU/mL以上とする。

⑿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。

⒀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。

⒁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。

⒂本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

3. 相互作用

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・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン　等	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤、 SGLT2 阻害剤　等	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 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 DPP－4 阻害剤 アログリプチン安息香酸塩、 シタグリプチンリン酸塩水和物、 ビルダグリプチン、 リナグリプチン　等 GLP－1 アナログ製剤 リラグルチド、 エキセナチド、 リキシセナチド インスリン製剤 SGLT2 阻害剤 イプラグリフロジン L－プロリン、 ダパ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	・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、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α－グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
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 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β－遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン、 蛋白同化ステロイド　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、 卵胞ホルモン、 利尿剤、 ピラジナミド、 イソニアジド、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤　等	左記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、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	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、必要な場合には本剤を増量すること。
** シメチジン、 ドルテグラビル、 バンデタニブ	腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用によりメトホルミンの排泄が阻害され、血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を中止するなど慎重に投与すること。

4. 副作用

＊承認時までに行われた試験でピオグリタゾン15mg又は30mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを１日１回投与された例において208例中14例(6.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(1.9%)、浮腫(1.0%)であった。２型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。製造販売後の特定使用成績調査(長期使用)では1,067例中34例(3.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(再審査終了時点)。

以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

(1)**重大な副作用**

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

3)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。

4)AST(GOT)、ALT(GPT)、AL－P等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**低血糖**(0.1～５%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。低血糖症状(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合、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。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**。

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

7)**間質性肺炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、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し、異常が認められた場合には、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。

8)**胃潰瘍が再燃**した例が報告されている。

(2)**その他の副作用**

＊ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

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**[注2]		**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**[注3]、**心電図異常**[注3]、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3)**過敏症**[注4]		**発疹、湿疹、瘙痒**		
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[注5]		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL－P、γ－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[注6]	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[注7]、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪[注8]

注2)血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。
注3)「重要な基本的注意(2)」の項参照
注4)このような場合には投与を中止すること。
注5)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)、γ－GTP0.95%(12/1,263例)
注6)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7)外国の臨床試験において、女性の骨折の発現頻度の上昇が認められた。
注8)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。

メトホルミン

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

	頻度不明[注9]
1)消化器[注10]	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良、胃炎、胃腸障害、放屁増加
2)血　液	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
3)過敏症[注11]	発疹、瘙痒
4)肝　臓	肝機能異常
5)腎　臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
6)代謝異常	CK(CPK)上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
7)その他	全身倦怠感[注10]、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛[注10]、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、発汗、脱力感、動悸、空腹感、ビタミンB_{12}減少[注12]

注9)自発報告又は同一成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明
注10)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11)このような場合には投与を中止すること。
注12)長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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た。また、メトホルミンでは、ラット、ウサギで胎児への移行が認められており、ラットで催奇形作用が報告されている。[1] また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(2)授乳中の婦人に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。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。[2]]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状:乳酸アシドーシスが起こることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照)

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1)ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上の群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。[3~6]

(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。[7, 8]

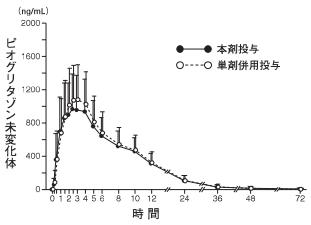
(4)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

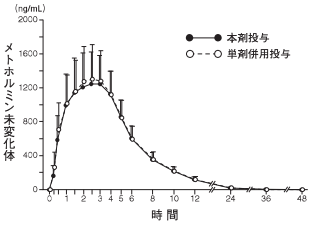
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人男子(82例)に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として30mg/500mg配合錠とピオグリタゾン塩酸塩30mg 1錠とメトホルミン塩酸塩250mg 2錠をクロスオーバー法により1日1回絶食下で経口投与した時のピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。





また、30mg/500mg配合錠のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M－Ⅱ～Ⅳ)及びメトホルミン未変化体の薬物動態学的パラメータは次表のとおりであった。[9]

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-72} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	1,073.1±407.59	2.5±1.03	11,242.1±3,679.00	10.4±13.66
M－Ⅱ	29.5±14.56	7.6±2.51	380.6±248.75	25.2±18.42
M－Ⅲ	180.4±58.37	17.2±6.72	8,112.7±2,454.85	32.7±13.96
M－Ⅳ	427.8±132.61	15.5±6.69	19,159.5±5,244.59	31.2±13.40

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
メトホルミン	1,426.0±387.41	2.8±0.95	8,641.7±1,698.97	4.4±1.40

（平均値±標準偏差）

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M－Ⅱ～Ⅳの活性は未変化体より弱かった。

⑵食事の影響

外国人の健康成人男女（28例）に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/850mg錠を空腹時又は高脂肪食後に投与した時、高脂肪食後投与時においてメトホルミン未変化体のC_{max}が約28%低下したが、メトホルミン未変化体のAUCとピオグリタゾン未変化体のAUC及びC_{max}に差はみられなかった。[10]

（国内における承認用量は15mg/500mg及び30mg/500mgである。）

また、健康成人男子（８例）に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして１回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられた。

なお、胃液酸度低酸者（５例）にピオグリタゾン30mgのクエン酸添加錠又は非添加錠をクロスオーバー法で単回投与した時、ピオグリタゾン未変化体の体内動態に大きな差はなく、クエン酸添加の影響はみられなかった。[11]

2. 蛋白結合率

[^{14}C]ピオグリタゾン塩酸塩をヒトの血清、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。[2]

3. 代謝

⑴ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。[12] また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった（*in vitro*）。[13]

⑵メトホルミンはヒト体内では代謝されず[14]、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった（*in vitro*）。[15]

4. 排泄

⑴健康成人男子（14例）に空腹時にピオグリタゾンとして１回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM－Ⅳ～Ⅵが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。[16]

⑵メトホルミンはヒト体内では代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄された。[14]

【臨床成績】

1. 食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩を使用中の２型糖尿病

メトホルミン塩酸塩（１回250mg、１日２～３回）で効果不十分な２型糖尿病患者を対象に、１日１回ピオグリタゾンとして15mg 12週間、その後30mg 16週間併用投与したピオグリタゾン塩酸塩併用群と、プラセボ併用群でHbA1c（JDS値）を比較検討した結果、ピオグリタゾン塩酸塩併用群で0.67±0.80%（83例の平均値±標準偏差）の下降が、プラセボ併用群では0.25±0.92%（86例の平均値±標準偏差）の上昇が認められた。

2. 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩を使用中の２型糖尿病

ピオグリタゾン（15mg又は30mg）で効果不十分な２型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩を16週間投与した結果、メトホルミン塩酸塩250mgを１日２回併用投与した際のHbA1c（JDS値）は0.45±0.63%（204例の平均値±標準偏差）の下降が、500mgを１日１回併用投与した際のHbA1c（JDS値）は0.43±0.52%(207例の平均値±標準偏差)の下降が認められ、１回500mg １日１回投与の１回250mg１日２回投与に対する非劣性が検証された。

【薬効薬理】

ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用[17, 18]

インスリン抵抗性を有する肥満型２型糖尿病モデル動物（KKA^{y}マウス、Wistar fattyラット）において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の１型糖尿病モデル動物（ストレプトゾシン糖尿病ラット）の高血糖、正常ラット（Sprague-Dawleyラット）の正常血糖には作用を示さなかった。

2. 耐糖能改善作用[17, 18]

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10～12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。

3. インスリン抵抗性改善作用

⑴インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。[17, 18]

⑵肥満型糖尿病であるKKA^{y}マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。[17]

⑶肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。[19]

4. 作用機序

⑴末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用（グリコーゲン合成及び解糖亢進作用）を増強した（*ex vivo*）。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用（グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用）を増強した（*ex vivo*）。[18]

⑵肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース－６－ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した（*in vivo*）。[19]

⑶インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール－３－キナーゼの活性を亢進させた（*in vivo*）。[20]

⑷TNF－α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF－α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した（*in vivo*）。[21]

メトホルミン塩酸塩

1. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物（マウス[22]、ラット[23, 24]、ウサギ[24] 等）において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール（ウサギ[25]）、クロルプロマジン、クロルプロチキセン（ラット[23]）により抑制され、水素化麦角アルカロイド（ウサギ[26]）により増強された。

2. 作用機序

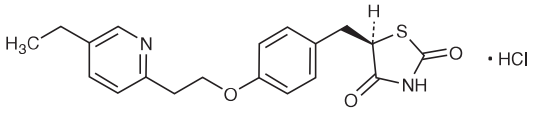
膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。[27]

(1) 肝での糖新生抑制
(2) 末梢での糖利用促進
(3) 腸管からのグルコース吸収抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式：

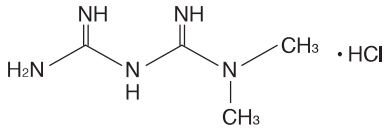


及び鏡像異性体

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩
(Pioglitazone Hydrochloride)〔JAN〕
化学名：(5*RS*)-5-{4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl}thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride
分子式：$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$
分子量：392.90
融　点：193℃(分解点)
性　状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。*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。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。*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。

メトホルミン塩酸塩

化学構造式：



一般名：メトホルミン塩酸塩
(Metformin Hydrochloride)〔JAN〕
化学名：1, 1-Dimethylbiguanide monohydrochloride
分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
分子量：165.62
融　点：約221℃(分解)
性　状：メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

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

【包 装】

配合錠LD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)
配合錠HD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献】

1) Tuchmann-Duplessis H. et al.：Compt. Rend., **253**：321, 1961.
2) 前芝良宏　他：薬理と治療, **24**(12)：2597, 1996.
3) Lewis JD. et al.：JAMA, **314**(3)：265, 2015.
4) Korhonen P. et al.：BMJ, **354**：i3903, 2016.
5) Azoulay L. et al.：BMJ, **344**：e3645, 2012.
6) Hsiao FY. et al.：Drug Safety, **36**(8)：643, 2013.
7) Saez E. et al.：Nature Medicine, **4**(9)：1058, 1998.
8) Lefebvre A-M. et al.：Nature Medicine, **4**(9)：1053, 1998.
9) 生物学的同等性試験(社内資料)
10) Karim A. et al.：J. Clin. Pharmacolo. **47**(1)：48, 2007.
11) 平賀興吾：臨牀と研究, **74**(5)：1184, 1997.
12) ヒトP450分子種発現系ミクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
13) チトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
14) Scheen A. J.：Drug Safety, **28**(7)：601, 2005.
15) Study No. AE-4997-G, Final Report (Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
16) 東　純一　他：臨牀と研究, **74**(6)：1627, 1997.
17) 池田　衡　他：薬理と治療, **25**(2)：337, 1997.
18) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(Ⅰ), 3：263, 1990.
19) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(Ⅰ), 4：436, 1990.
20) Hayakawa T. et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun., **223**(2)：439, 1996.
21) Murase K. et al.：Diabetologia, **41**(3)：257, 1998.
22) Proske G. et al.：Arzneimittel-Forsch., **12**(3)：314, 1962.
23) Opitz K. et al.：Deut. Med. Wochenschr., **87**(2)：105, 1962.
24) Sterne J.：Therapie, **13**：650, 1958.
25) 小澤　光　他：日薬理誌, **67**：12, 1971.
26) Kroneberg G. et al.：Arzneimittel-Forsch., **8**(7a)：470, 1958.
27) Lee A. J.：Pharmacotherapy, **16**：327, 1996.

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。
武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL　0120-923-093
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

＊販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号
＊製造販売元
武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号
000-K　D6　8D001K

＊＊2018年６月改訂（第３版）
＊2016年４月改訂

日本標準商品分類番号	873969

貯法：
室温保存
使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

選択的DPP-4阻害薬/ビグアナイド系薬配合剤
［２型糖尿病治療薬］

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）

承認番号	LD：22700AMX01016000 HD：22700AMX01017000
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年11月
国際誕生	2007年11月

エクメット®配合錠LD
エクメット®配合錠HD

EquMet® Combination Tablets LD & HD

ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

NOVARTIS

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照）
腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（【禁忌】、「１．慎重投与」、「２．重要な基本的注意」、「５．高齢者への投与」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
２．次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
(1) 乳酸アシドーシスの既往
(2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）
(3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕
(4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
(5) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
(6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
３．糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、１型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
４．重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「２．重要な基本的注意」の項参照）
５．重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
６．栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
７．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

エクメット配合錠LD	成分・含量	１錠中ビルダグリプチン50mg及びメトホルミン塩酸塩（日局）250mgを含有する。
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
	性状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	NVR CCC
	大きさ(約)	長径：14.2mm　短径：5.7mm　厚さ：5.0mm 質量：0.340g
エクメット配合錠HD	成分・含量	１錠中ビルダグリプチン50mg及びメトホルミン塩酸塩（日局）500mgを含有する。
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
	性状	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	NVR LLO
	大きさ(約)	長径：17.1mm　短径：6.8mm　厚さ：6.0mm 質量：0.624g

【効能又は効果】

２型糖尿病
ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤を２型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
(2) 本剤LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg）については、原則として、既にビルダグリプチン50mg１日２回及びメトホルミン塩酸塩250mg１日２回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリプチン50mg１日２回又はメトホルミン塩酸塩250mg１日２回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
(3) 本剤HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/500mg）については、原則として、既にビルダグリプチン50mg１日２回及びメトホルミン塩酸塩500mg１日２回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリプチン50mg１日２回及びメトホルミン塩酸塩250mg１日２回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩500mg１日２回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

®登録商標

(4) 本剤投与中において、本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg又は50mg/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使用上の注意〉

(1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。
(2) ビルダグリプチン50mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤LDから投与を開始すること。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次に掲げる患者又は状態の患者

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

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の使用にあたっては、患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用」の項参照）
(2) 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照）
 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）
 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(3) 本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又はAST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。〔肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性がある。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「4．副作用」の項参照）
(4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンとの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「3．相互作用」の項参照）
(5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「3．相互作用」の項参照）
(6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「5．高齢者への投与」の項参照）
 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。〕
 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。
(7) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4．副作用」の項参照）
(8) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
(9) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
(10) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
(11) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
(12) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
(13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
(14) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3．相互作用

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

＊＊併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 SGLT2阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬等 β-遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、「4．副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
たん白同化ホルモン剤		機序は不明である。
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 ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
ピラジナミド		機序は不明である。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	メトホルミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系（OCT2）阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4．副作用

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された241例中、48例（19.9％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘7例（2.9％）、アミラーゼ増加6例（2.5％）、下痢5例（2.1％）、悪心4例（1.7％）等であった。（承認時までの集計）

以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

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

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

3) **血管浮腫**（頻度不明）：ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3．相互作用」の項参照）

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

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

6) **急性膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）

7) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1．慎重投与」の項参照）

8) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

＊9) **類天疱瘡**（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊(2) その他の副作用

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

	頻度不明	1％～5％未満	1％未満
血液及びリンパ系障害	白血球数減少、血小板数減少、好酸球数増加	—	白血球数増加、貧血
神経系障害	味覚異常、頭重、頭痛、眠気	めまい・ふらつき	振戦
心臓障害	動悸	—	—
血管障害	—	—	高血圧
胃腸障害[注1]	腹痛、食欲減退、消化不良、嘔吐、胃腸障害	便秘、アミラーゼ増加、下痢、悪心	胃炎、腹部不快感、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、胃食道逆流性疾患、リパーゼ増加
肝胆道系障害	γ-GTP増加	—	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加
腎及び尿路障害	クレアチニン増加、BUN増加	—	—
代謝及び栄養障害	ケトーシス、カリウム増加、ビタミンB_{12}減少[注2]	—	乳酸増加、尿酸増加
筋骨格系障害	筋肉痛[注1]	—	関節痛
皮膚障害	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、皮膚剥脱、水疱	—	多汗症
その他	けん怠感[注1]、浮腫	空腹	無力症、CRP増加、CK（CPK）-MB増加、CK（CPK）増加、体重増加、悪寒

注1）胃腸症状、けん怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
注2）長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5．高齢者への投与

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

(1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

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

(3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。[1] また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、ビルダグリプチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

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

8．過量投与

徴候、症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「4．副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

また、外国人健康成人を対象としたビルダグリプチンの反復投与試験において、以下の症状及び検査所見が確認されている。

ビルダグリプチン400mg投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の2倍以上）、600mg投与で、手足の浮腫、CK（CPK）増加、AST（GOT）増加、CRP増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見はビルダグリプチン投与中止後に回復した。

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

9．適用上の注意

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

10．その他の注意

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

(2) マウスを用いたビルダグリプチンの104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）の199倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。

(3) カニクイザルを用いたビルダグリプチンの13週間経口投与毒性試験において、50mg1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する5mg/kg/日以上の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。

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

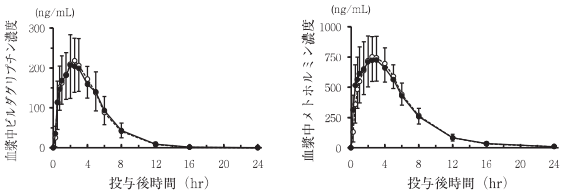
なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

1．血中濃度

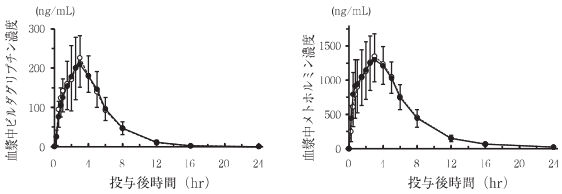
健康成人男子を対象としたビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（49例）、並びにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（48例）のデータを以下に示す。本剤及び単剤併用をクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したとき、ビルダグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた。[2)]

50mg/250mg



●：本剤50/250mg、○：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩（50mg及び250mg）の併用、n=49、平均値±標準偏差

50mg/500mg



●：本剤50/500mg、○：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩（50mg及び500mg）の併用、n=48、平均値±標準偏差

	ビルダグリプチン		メトホルミン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
50mg/250mg（n=49）				
Cmax(ng/mL)	263±63.9	272±69.9	831±187	831±180
AUClast (ng・h/mL)	1,180±203	1,190±194	5,370±936	5,370±797
Tmax※（h）	2.50 (0.750～5.00)	2.50 (0.50～5.00)	2.50 (0.500～5.00)	2.50 (1.00～5.00)
$T_{1/2}$（h）	1.76±0.269	1.71±0.185	3.58±0.696	3.53±0.612
50mg/500mg（n=48）				
Cmax(ng/mL)	256±68.5	263±68.2	1,450±383	1,470±385
AUClast (ng・h/mL)	1,180±224	1,190±212	9,370±2,020	9,380±1,980
Tmax※（h）	3.00 (1.00～5.02)	3.00 (1.50～5.00)	3.00 (0.750～5.02)	3.00 (1.00～5.00)
$T_{1/2}$（h）	1.89±0.317	1.88±0.207	3.96±0.777	4.09±0.781

平均値±標準偏差、※：中央値（範囲）

2．食事の影響

健康成人男子（24例）にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、Cmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその90%信頼区間は、ビルダグリプチンで1.05［0.95，1.17］及び1.08［1.02，1.15］、メトホルミンで0.74［0.68，0.80］及び0.90［0.83，0.98］であった。[2)]

3．分布

ビルダグリプチンの*in vitro*血漿蛋白結合率は9.3%であった。[3)] メトホルミンは血漿蛋白に結合しないとの報告がある。[4)]

4．代謝・排泄

(1) ビルダグリプチン

1) 代謝

(1) ビルダグリプチンはCYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3Aを誘導しなかった（*in vitro*）。[5～7)]

(2) 健康成人男子（4例）に^{14}C標識したビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性の25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物（M20.7、55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体（9.5%）及びアミド結合の加水分解代謝物（8.1%）が認められた。尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物（3.7%）が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった。[8)]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

2) 排泄

(1) 健康成人男子（6例）にビルダグリプチン50mgを単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h（164mL/min）であった。ビルダグリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。[9)]

(2) 健康成人男子（4例）に^{14}C標識したビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、168時間以内に投与した放射能の85%が尿中に、15%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の23%及び5%であった。[8)]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

(3) ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P糖蛋白の輸送基質であることが示されている（みかけの*K*m値が0.5mM以上）（*in vitro*）。[10～13)]

(2) メトホルミン

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。健康成人（3例）にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった。[14)]（外国人のデータ）

ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の結果、メトホルミンは主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。[15)]

5．腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害患者（24例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、ビルダグリプチンの$AUC_{0\text{-}t}$は健康被験者に比べて軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者でそれぞれ2.01倍、1.31倍、2.33倍、1.42倍高く、Cmaxはそれぞれ1.66倍、1.08倍、1.56倍、1.24倍高かった。M20.7の$AUC_{0\text{-}24h}$は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者で健康被験者よりそれぞれ1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、Cmaxはそれぞれ1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリプチンは投与量の約3%が除去された。M20.7は透析によって血漿中濃度が透析前の50%以下に低下した。[16)]

軽度から重度の腎機能障害患者（48例）にビルダグリプチン50mgを１日１回14日間経口投与したとき、ビルダグリプチンのAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.40倍、1.71倍、2.00倍高く、Cmaxはそれぞれ1.37倍、1.32倍、1.36倍高かった。M20.7のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.66倍、3.20倍、7.30倍高く、Cmaxはそれぞれ1.57倍、2.56倍、5.55倍高かった。グルクロン酸抱合体のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.35倍、2.69倍、7.25倍高く、Cmaxはそれぞれ1.13倍、1.60倍、3.00倍高かった。[17]

（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを１日２回又は１回である。）　（外国人のデータ）

健康被験者及び腎機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群（腎機能障害の程度）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-t}（ng·h/mL）	$T_{1/2}$（h）	CL_R（L/h）
健康被験者 n=24	477±114	※1.00（0.50、2.00）	1,872±461	3.95±1.82	12.36±3.36
軽度 n=6	792±229	※1.50（1.50、2.00）	3,764±967	2.83±0.76	6.06±2.71
中等度 n=6	514±279	※1.25（0.50、2.00）	2,451±1,343	3.89±1.64	5.98±4.21
重度 n=6	745±235	※1.00（0.50、4.00）	4,363±2,069	3.55±0.35	1.44±0.75
血液透析の必要な患者 n=6	591±166	※1.50（1.50、3.00）	2,656±532	8.05±6.26	—

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：CLcrが50～80mL/min、中等度：CLcrが30～50mL/min、重度：CLcrが30mL/min未満

6．肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者（16例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリプチンのAUC_{0-t}は、それぞれ20％及び８％低下したが、重度の肝機能障害患者では22％上昇した。軽度、中等度の肝機能障害患者のCmaxは健康被験者と比べて約25％低かったが、重度の肝機能障害患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のM20.7のAUC_{0-t}は、健康被験者と比べてそれぞれ27％、49％、92％高く、同様にCmaxはそれぞれ23％、46％、65％高かった。[18]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを１日２回又は１回である。）

（外国人のデータ）

健康被験者及び肝機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群（肝機能障害の程度）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUC_{0-t}（ng·h/mL）	$T_{1/2}$（h）
健康被験者 n=6	675±263	※1.25（1.00、3.00）	2,567±428	2.01±0.50
軽度 n=6	497±229	※1.25（1.00、2.00）	2,076±514	4.92±4.86
中等度 n=6	512±166	※1.00（0.50、3.00）	2,411±740	3.08±1.59
重度 n=4	632±247	※2.04（1.00、4.00）	3,322±1,472	2.40±0.25

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：Child-Pughスコア５～６、中等度：Child-Pughスコア７～９、重度：Child-Pughスコア10～12

7．高齢者

70歳以上の高齢者（20例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したときのAUC及びCmaxは、非高齢者（18～40歳）に比較してそれぞれ1.32倍及び1.18倍高かった。[19]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを１日２回又は１回である。）

（外国人のデータ）

8．薬物相互作用

(1) ビルダグリプチンとその他の薬剤

２型糖尿病患者を対象にメトホルミン塩酸塩、グリブリド、及びピオグリタゾン、また、健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシンとの薬物間相互作用を検討した結果、ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。[20～25]　（外国人のデータ）

日本人２型糖尿病患者（24例）を対象にビルダグリプチン50mgを１日２回及びボグリボース0.2mgを１日３回３日間併用投与したとき、投与３日目のビルダグリプチンのCmax及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比べそれぞれ34％及び23％低下したが、DPP-4阻害への影響は認められなかった。[26]

(2) メトホルミンとその他の薬剤

シメチジン

健康成人（７例）に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのAUCが約50％増加した。[27]　（外国人のデータ）

＊＊ドルテグラビル

健康成人（30例）に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル50mg/日又は100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンのCmax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。[28]

（外国人のデータ）

＊＊バンデタニブ

健康成人（14例）に対しメトホルミン塩酸塩とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのCmax及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50％及び74％増加し、腎クリアランスが52％減少した。[29]（外国人のデータ）

【臨 床 成 績】

1．二重盲検比較試験

(1) メトホルミン塩酸塩で効果不十分な２型糖尿病患者

食事療法、運動療法に加えメトホルミン塩酸塩（250mg１日２回又は500mg１日２回）の単独投与で血糖コントロールが十分に得られていない２型糖尿病患者（139例）を対象に、ビルダグリプチン50mg又はプラセボを１日２回12週間併用投与し、主要評価項目をHbA1c値の投与前からの変化量として実施した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用はメトホルミン塩酸塩単独に対し血糖コントロールを有意に改善した。また、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量でも、HbA1c値は投与前に比べて有意な低下を示した。本試験で低血糖症は認められなかった。[30]

メトホルミン塩酸塩で効果不十分な２型糖尿病患者対象試験の結果

投与群	n	HbA1c（NGSP，％）		空腹時血糖（mg/dL）	
		投与前からの変化量※	群間差※	投与前からの変化量※	群間差※
M	70	−0.09（0.06）	−0.98（0.09）#	−2.17（2.84）	−28.42（4.05）#
V+M	68	−1.07（0.06）		−30.59（2.88）	
V+M250	34	−1.06（0.09）#	—	−31.88（2.95）#	—
V+M500	34	−1.06（0.09）#	—	−26.82（2.95）#	—

M：メトホルミン塩酸塩250mg又は500mg単剤
V+M：V+M250とV+M500の併合
V+M250：ビルダグリプチン50mgとメトホルミン塩酸塩250mg併用
V+M500：ビルダグリプチン50mgとメトホルミン塩酸塩500mg併用
※：共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差）、#：p<0.001

(2) ビルダグリプチンで効果不十分な２型糖尿病患者

食事療法、運動療法に加えビルダグリプチンの単独投与で血糖コントロールが十分に得られていない２型糖尿病患者（171例）を対象に、ビルダグリプチン/メト

ホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠、50mg/500mg配合錠、又はプラセボ（ビルダグリプチン50mg）を１日２回14週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c値の投与前からの変化量として実施した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠はビルダグリプチン単独に対し血糖コントロールを有意に改善した。また、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠及び50mg/500mg配合錠のいずれも、HbA1c値は投与前に比べて有意な低下を示した。本試験で低血糖症は認められなかった。[31]

ビルダグリプチンで効果不十分な２型糖尿病患者対象試験の結果

投与群	n	HbA1c（NGSP，%）		空腹時血糖（mg/dL）	
		投与前からの変化量※	群間差※	投与前からの変化量※	群間差※
V	56	0.14（0.08）	−0.98（0.10）#	16.54（4.06）	−29.57（4.95）#
V/M	115	−0.83（0.06）		−13.02（2.83）	
V/M250	56	−0.61（0.06）#	—	−8.24（3.59）	—
V/M500	59	−1.04（0.06）#	—	−17.40（3.49）	—

V：ビルダグリプチン50mg単剤、V/M：V/M250とV/M500の併合
V/M250：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠
V/M500：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg配合錠
※：共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差）、#：p<0.001

２．長期投与試験

食事療法、運動療法に加えメトホルミン塩酸塩、チアゾリジン剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤（グリニド）単独で血糖コントロールが十分に得られていない２型糖尿病患者（メトホルミン塩酸塩との併用：58例）を対象に、各薬剤に加えビルダグリプチン50mg１日２回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期併用投与時の安全性を確認することとした。メトホルミン塩酸塩との併用では忍容性は良好で、低血糖症の発現率は1.7%（58例中１例）であった。また、最終評価時のHbA1c（JDS）値の変化量は−0.75%であった。[32]

【薬 効 薬 理】

本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤である。

ビルダグリプチン

ビルダグリプチンは、DPP-4を選択的かつ可逆的に阻害し、内因性GLP-1の濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。[33~36]

１．DPP-4阻害作用

ビルダグリプチンはヒト血漿DPP-4を濃度依存的に阻害し、IC_{50}値は2.7nMであった。[37] また、ビルダグリプチンは、ヒトDPP-4（組換え体）に対して高い親和性を示し、Ki値は２～３nMであった。[33,34]

２．血漿GLP-1に対する作用

２型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを１日２回７日間反復経口投与すると、血漿GLP-1濃度が上昇した。[38]

３．インスリン抵抗性に対する作用

２型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを１日２回41日間反復経口投与し、インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した。[39]　（外国人のデータ）

４．血糖降下作用及び耐糖能改善作用

(1) 前糖尿病期及び２型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを１日１回10週間反復経口投与すると、HbA1cが、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。[40]

(2) ２型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを１日２回７日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した。[38]

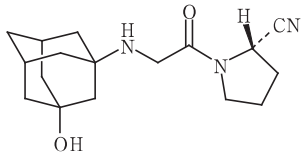
メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩は、主として肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を発揮する。また、末梢での糖取り込み促進、腸管からの糖吸収抑制等の作用も知られている。[41]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビルダグリプチン（Vildagliptin）

構造式：



化学名：(2*S*)-1-{[(3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetyl} pyrrolidine-2-carbonitrile

分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_2$

分子量：303.40

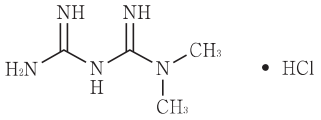
性　状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール（99.5）に溶けやすい。

融　点：約150℃

分配係数：1.255（1-オクタノール／水）、0.0042（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）、0.035（1-オクタノール／pH4.0緩衝液）、0.25（1-オクタノール／pH6.8緩衝液）

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

構造式：



化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.62

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

融　点：約221℃（分解）

【取扱い上の注意】

使用期限内であっても、湿気を避けるため開封後はなるべく速やかに使用すること。

【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。

【包　　装】

エクメット配合錠LD　100錠（PTP）
420錠（PTP）
500錠（PTP）
500錠（バラ）

エクメット配合錠HD	100錠（PTP）
	420錠（PTP）
	500錠（PTP）
	500錠（バラ）

【主 要 文 献】

1）Tuchmann-Duplessis, H. et al. : Compt. Rend. 253,321, 1961 〔EQMS00001〕

＊2）Mita, S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 54(4), 305, 2016 〔20160466〕

3）社内資料：蛋白結合に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00005〕

4）Scheen, A.J. : Clin. Pharmacokinet. 30(5), 359, 1996 〔EQMS00002〕

5）社内資料：CYP代謝に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00006〕

6）社内資料：CYP阻害に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00007〕

7）社内資料：CYP誘導に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00008〕

8）He H. et al. : Drug Metab. Dispos. 37(3), 536, 2009 〔EQAM00264〕

9）社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 〔EQAU00001〕

10）社内資料：トランスポーターに関する検討(1) 〔EQAU00010〕

11）社内資料：トランスポーターに関する検討(2) 〔EQAU00011〕

12）社内資料：トランスポーターに関する検討(3) 〔EQAU00012〕

13）社内資料：トランスポーターに関する検討(4) 〔EQAU00013〕

14）Pentikäinen, P. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 16,195, 1979 〔EQMS00003〕

15）Kimura, N. et al. : Drug. Metab. Pharmacokinet. 20(5), 379, 2005 〔EQMS00004〕

16）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 〔EQAU00014〕

17）He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(9), 693, 2013 〔EQAF00126〕

18）He Y.-L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 63(7), 677, 2007 〔EQAM00145〕

19）He Y.-L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 65(3), 338, 2008 〔EQAM00202〕

20）He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(1), 85, 2008 〔EQAM00186〕

21）Ayalasomayajula S.P. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(12), 2913, 2007 〔EQAM00184〕

22）He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(5), 1131, 2007 〔EQAM00141〕

23）He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(8), 998, 2007 〔EQAM00151〕

24）Serra D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 46(7), 349, 2008 〔EQAM00219〕

25）He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 25(5), 1265, 2009 〔EQAM00280〕

26）Yamaguchi M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(8), 641, 2013 〔EQAM00798〕

27）Somogyi, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 23(5), 545, 1987 〔EQMS00005〕

＊＊28）Song I.H. et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. 72(4), 400, 2016 〔20180270〕

＊＊29）Johansson, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 53, 837, 2014 〔20180271〕

30）社内資料：メトホルミン塩酸塩で効果不十分な２型糖尿病患者を対象とした臨床試験（LMF237A1301） 〔EQMU00003〕

31）社内資料：ビルダグリプチンで効果不十分な２型糖尿病患者を対象とした臨床試験（LMF237A1303） 〔EQMU00004〕

32）小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12), 2593, 2012 〔EQAJ00369〕

33）社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(1) 〔EQAU00031〕

34）社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(2) 〔EQAU00032〕

35）社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 〔EQAU00033〕

36）Ahrén Bo : Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 21(4), 517, 2007 〔EQAS00056〕

37）社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討 〔EQAU00034〕

38）He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 48(9), 582, 2010 〔EQAF00039〕

39）Azuma K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(2), 459, 2008 〔EQAM00196〕

40）社内資料：前糖尿病期及び２型糖尿病カニクイザルのHbA1cに対する検討 〔EQAU00036〕

41）Lee A. J. : Pharmacotherapy 16(3), 327, 1996 〔EQMS00006〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333　東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(05)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

7417963-Z00000 ①

**2018年7月改訂(第6版)
*2018年4月改訂

選択的DPP-4阻害薬／ビグアナイド系薬配合剤
－2型糖尿病治療剤－

日本標準商品分類番号　873969

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(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。)

劇薬　処方箋医薬品[注1)]

イニシンク®配合錠「タケダ」
INISYNC® Combination Tablets

アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩配合錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22800AMX00681	2016年11月	2016年11月

【警 告】

メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。(【禁忌】の項参照)
腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照)

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

(1)次に示す状態の患者[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい]
　1)乳酸アシドーシスの既往
　2)中等度以上の腎機能障害[腎臓におけるメトホルミン及びアログリプチンの排泄が減少する。](「重要な基本的注意」の項参照)
　3)透析患者(腹膜透析を含む)[高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]
　4)重度の肝機能障害[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。](「重要な基本的注意」の項参照)
　5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態[乳酸産生が増加する。]
　6)過度のアルコール摂取者[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]
　7)脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
(2)重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
(3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
(4)栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者[低血糖を起こすおそれがある。]
(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
(6)本剤の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

【組成・性状】

	イニシンク配合錠
1錠中の有効成分	アログリプチンとして25mg (アログリプチン安息香酸塩として34mg) メトホルミン塩酸塩500mg
剤形	フィルムコーティング錠
錠剤の色	微赤色
識別コード	△317
形状	上面 △317　下面 25/500　側面

長　径(mm)	13.7
短　径(mm)	8.7
厚　さ(mm)	約6.6
質　量(mg)	約631

添加物：結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、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、三二酸化鉄

【効能・効果】

2型糖尿病
ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(1)本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
(2)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)及びメトホルミン塩酸塩(メトホルミン塩酸塩として1日500mg)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)メトホルミン塩酸塩(メトホルミン塩酸塩として1日500mg)単剤の治療により効果不十分な場合
(3)本剤投与中において、本剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg)を食直前又は食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
次に掲げる患者又は状態
(1)他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。](「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照)
(2)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足[低血糖を起こすおそれがある。]
(3)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
(4)軽度の腎機能障害患者[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
(5)軽度～中等度の肝機能障害患者[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
(6)感染症[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
(7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
(8)ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用[メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「相互作用」の項参照)
(9)腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者[アログリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)

注1)処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

⑴メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1)過度のアルコール摂取を避けること。(【禁忌】の項参照)

2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。(【禁忌】の項参照)

3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。(「重大な副作用」の項参照)

⑵ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照)

⑶脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。(「相互作用」の項参照)

⑷腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。(「高齢者への投与」の項参照)

1)腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。[メトホルミン塩酸塩単剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。]

2)本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR、血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止を検討すること。

⑸肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。(「高齢者への投与」の項参照)

⑹本剤は低血糖を起こすおそれがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリ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)

⑺アログリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。(「重大な副作用」の項参照)

⑻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。

⑼本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

⑽本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

⑾投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

⑿低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。(「重大な副作用」の項参照)

⒀チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤(フロセミド等)を投与するなど適切な処置を行うこと。

⒁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。

⒂アログリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン　等	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤、 SGLT2阻害剤　等	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
糖尿病用薬(注2) スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド　等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物、 レパグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド、 エキセナチド、 リキシセナチド SGLT2阻害剤 イプラグリフロジン　L-プロリン、 ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、 トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物　等 インスリン製剤	・左記の糖尿病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。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 ・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、 蛋白同化ホルモン剤　等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿剤、 ピラジナミド、 イソニアジド、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤　等	左記の薬剤と併用する場合には、本剤のインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分に注意すること。
＊シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用によりメトホルミンの排泄が阻害され、血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を中止するなど慎重に投与すること。

注2)「重要な基本的注意(14)」の項参照

4. 副作用

承認時までに行われた国内臨床試験でアログリプチン25mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回併用投与された例において152例中4例(2.6%)に副作用が認められた。なお、2型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。

以下の副作用は、上記の試験あるいはアログリプチン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

(1)**重大な副作用**

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

2)**低血糖**(頻度不明)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。**DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。**また、本剤の投与により低血糖症状(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、**α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。**

3)**急性膵炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)、**多形紅斑**(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

7)**腸閉塞**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)

8)**間質性肺炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

9)**類天疱瘡**(頻度不明)があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)**その他の副作用**

アログリプチン

	0.1～5%未満[注3]
1)**過敏症**[注4]	**発疹、瘙痒、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3)頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。
注4)このような場合には投与を中止すること。

メトホルミン

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

	頻度不明[注5]
1)**消化器**[注6]	**下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良、胃炎、胃腸障害、放屁増加**
2)**血液**	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
3)**過敏症**[注7]	**発疹、瘙痒**
4)**肝臓**	肝機能異常
5)**腎臓**	BUN上昇、クレアチニン上昇
6)**代謝異常**	CK(CPK)上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
7)**その他**	**全身倦怠感**[注6]、頭痛、頭重、眠気、**筋肉痛**[注6]、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、発汗、脱力感、動悸、空腹感、**ビタミンB_{12}減少**[注8]

注5)自発報告又は同一成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明
注6)乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
注7)このような場合には投与を中止すること。
注8)長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

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

(1)本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される(**【薬物動態】**の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]

(2)腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、メトホルミンによる乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

(3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[メトホルミンでは、動物試験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている。[1]また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。アログリプチンでは、動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[メトホルミン及びアログリプチンでは、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

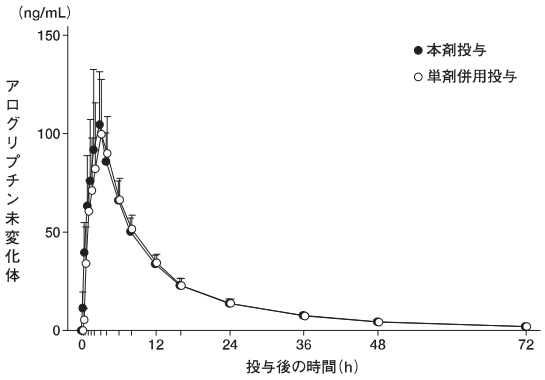
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

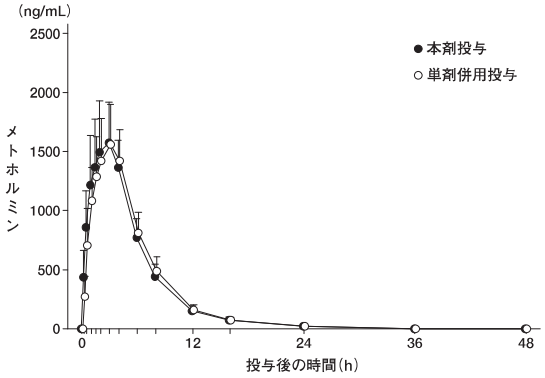
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)**単回投与(生物学的同等性)**[2]

健康成人(32例)にアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg配合錠とアログリプチン25mg及びメトホルミン塩酸塩として500mg(単剤併用)をクロスオーバー法により絶食下で単回経口投与した時のアログリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた。





	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
アログリプチン(配合錠)	122.3 (29.25)	3.00 (1.50, 6.00)	1,280.2 (146.69)	18.50 (3.06)
アログリプチン(単剤併用)	120.1 (22.95)	3.00 (1.00, 4.00)	1,264.6 (148.14)	18.31 (3.40)

平均値(標準偏差)、ただし、T_{max}は中央値(最小値, 最大値)、n=32

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
メトホルミン(配合錠)	1,722.5 (373.66)	2.50 (1.00, 4.00)	10,624.4 (1,933.78)	4.61 (0.62)
メトホルミン(単剤併用)	1,700.9 (309.21)	3.00 (1.50, 4.00)	10,690.3 (1,710.52)	5.37 (3.86)

平均値(標準偏差)、ただし、T_{max}は中央値(最小値, 最大値)、n=32

(2)**食事の影響**[3]

健康成人(12例)にアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg配合錠を絶食下又は朝食開始30分後に単回投与した時、アログリプチンのC_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$は絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ12.5%増加、1.4%減少し、メトホルミンのC_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$は絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ14.1%減少、1.8%減少した。

2. 蛋白結合率[4]

[^{14}C]アログリプチンを0.01～10μg/mLの濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、28.2～38.4%であった(*in vitro*)。

3. 代謝[5,6,7]

アログリプチンはCYP2D6により*N*-脱メチル化体の活性代謝物M-Ⅰに、また、*N*-アセチル化により非活性代謝物M-Ⅱに代謝されるが、M-Ⅰ及びM-ⅡのAUCはそれぞれ血漿中アログリプチンの1%未満及び6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。

アログリプチンはCYP3A4/5に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19を誘導しなかった(*in vitro*)。

メトホルミンはヒト体内では代謝されず、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった(*in vitro*)。

4. 尿中排泄[3]

健康成人(12例)にアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg配合錠を絶食下又は朝食開始30分後に単回投与した時、投与72時間後までのアログリプチンの累積尿中排泄率は、それぞれ73.7%、74.5%であった。また、投与48時間後までのメトホルミンの累積尿中排泄率は、それぞれ50.6%、50.1%であった。

5. 加齢の影響[8]

健康な高齢者(65歳以上85歳以下、8例)及び非高齢者(20歳以上35歳以下、8例)にアログリプチンとして25mgを単回投与した時、高齢者のC_{max}、AUCは、非高齢者と比較してそれぞれ47.7%、30.3%の増加であった。

6. 腎障害時の動態(外国人データ)[9]

腎機能の程度が異なる成人にアログリプチンとして50mgを単回投与した時のAUCは、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(Ccr＝30～50mL/min、6例)では2.1倍、高度腎機能障害者(Ccr＜30mL/min、6例)では3.2倍、末期腎不全罹患者(6例)では3.8倍増加した。また、アログリプチンは血液透析3時間後に投与量の7.2%が除去された。

(本剤はアログリプチンとして25mg/メトホルミン塩酸塩500mgの配合剤である。)

7. 肝障害時の動態(外国人データ)[10]

中等度肝機能障害者(Child-Pugh※スコアが7～9、8例)及び健康成人(8例)にアログリプチンとして25mgを単回投与した時、中等度肝機能障害者のC_{max}、AUCは、健康成人と比較してそれぞれ7.7%、10.1%の減少であった。

※：ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

8. 薬物間相互作用

(1)**アログリプチン及びメトホルミン(外国人データ)**

健康成人(17例)にアログリプチンとして100mgを1日1回及びメトホルミン塩酸塩として1,000mgを1日2回6日間反復併用投与した時(3×3クロスオーバー試験)、アログリプチンのC_{max}及びAUCに併用投与による影響はみられなかった。一方、メトホルミンのC_{max}に影響はみられなかったが、AUCは単独投与時に比較して18.9%増加した。[11]

(本剤はアログリプチンとして25mg/メトホルミン塩酸塩500mgの配合剤である。)

(2)**アログリプチン及びその他の薬剤(外国人データ)**

アログリプチンとピオグリタゾン(CYP2C8基質)、ゲムフィブロジル(CYP2C8、CYP2C9阻害剤)、フルコナゾール(CYP2C9阻害剤)、ケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)、シクロスポリン(P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン(CYP1A2基質)、ワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質、CYP3A4基質)、グリベンクラミド(CYP2C9基質)、トルブタミド(CYP2C9基質)、デキストロメトルファン(CYP2D6基質)、ミダゾラム(CYP3A4基質)、アトルバスタチン(CYP3A4基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4基質)、フェキソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)又はシメチジン(腎排泄)、ボグリボース※との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響はみられなかった。[12~20]

※：ボグリボースのみ日本人データ

(3)**メトホルミン及びその他の薬剤(外国人データ)**

1)**メトホルミン及びシメチジン**

健康成人(7例)にメトホルミン塩酸塩として250mgを1日1回及びシメチジンとして400mgを1日2回併用投与した時、シメチジンの薬物動態には併用投与による影響がみられなかったが、メトホルミンのAUCが約50%増加した。[21]

＊2)**メトホルミン及びドルテグラビル**

健康成人(30例)に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル50mg/日及び100mg/日を併用して反復投与した時、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。[22]

＊3)**メトホルミン及びバンデタニブ**

健康成人(14例)に対しメトホルミン塩酸塩とバンデタニブを併用して単回投与した時、メトホルミンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した。[23]

(本剤はアログリプチンとして25mg/メトホルミン塩酸塩500mgの配合剤である。)

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相検証試験)[24]

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩として250mgを1日2回又は3回を12週間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を1日1回、12週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値※	投与前からの変化量※※
メトホルミン塩酸塩単独投与(n=100)	8.00(0.856)	0.22(0.056)
アログリプチン25mg 1日1回併用投与(n=96)	8.02(0.732)	-0.64(0.057)

※：平均値(標準偏差)

※※：治療期終了時(12週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のメトホルミンの1日投与量(500mg/日又は750mg/日)、観察期終了時(0週)のHbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値(標準誤差)

n：解析対象集団の例数

投与前からの変化量の投与群間差※	HbA1c(NGSP値)(%)		
	点推定値	両側95%信頼区間	
		下限	上限
アログリプチン25mg 1日1回併用投与－メトホルミン塩酸塩単独投与	-0.86	-1.015	-0.702

※：治療期終了時(12週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のメトホルミンの1日投与量(500mg/日又は750mg/日)、観察期終了時(0週)のHbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値の投与群間差

治療期終了時(12週)のHbA1c変化量について、上述の共分散分析モデルを適用し、対比検定を行った結果、メトホルミン単独群に対し25mg併用群において有意な差がみられた($p<0.0001$)。

2. 長期継続投与試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)[25]

アログリプチンを1日1回、メトホルミン塩酸塩として250mgを1日2回又は3回、12週間併用投与した2型糖尿病患者を対象に、さらに、アログリプチンを1日1回、メトホルミン塩酸塩として250mgを1日2回又は3回40週間継続投与した非盲検試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値※	投与前からの変化量※
アログリプチン25mg、メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回又は3回併用投与(n=145)	8.09(0.852)	-0.59(0.787)

※：平均値(標準偏差)

n：解析対象集団の例数

3. 二重盲検比較試験(第Ⅲ相検証試験)[26]

食事療法、運動療法に加えてアログリプチンとして25mgを1日1回12週間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メトホルミン塩酸塩として500mgを1日1回又は250mgを1日2回、24週間併用投与した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値※	投与前からの変化量※※
アログリプチン単独投与(n=71)	7.77(0.780)	0.16(0.072)
メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与(n=152)	7.82(0.820)	-0.49(0.049)
メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回併用投与(n=151)	7.89(0.791)	-0.60(0.049)

※：平均値(標準偏差)

※※：治療期終了時(24週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のHbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値(標準誤差)

n：解析対象集団の例数

投与前からの変化量の投与群間差※	HbA1c(NGSP値)(%)		
	点推定値	両側95%信頼区間	
		下限	上限
メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与－アログリプチン単独投与	-0.65	-0.821	-0.480
メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与－メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回併用投与	0.11	-0.026	0.247

※：治療期終了時(24週)のHbA1c変化量を従属変数、観察期終了時(0週)のHbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した調整済み平均値の投与群間差

治療期終了時(24週)のHbA1c変化量について、上述の共分散分析モデルを適用し、メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用群とアログリプチン単独群の比較及びメトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与群とメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回併用投与群の比較を行った結果、メトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用群のアログリプチン単独群に対する優越性及びメトホルミン塩酸塩500mg 1日1回併用投与群のメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回併用投与群に対する非劣性(非劣性の許容限界値：0.30%)が検証された。

【薬効薬理】

アログリプチン安息香酸塩

1. 作用機序[27]

アログリプチンは食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)を不活性化するジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)活性を阻害することにより、GLP-1の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。

2. DPP-4に対する阻害作用

(1)ヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した(IC_{50}値：10nmol/L)(*in vitro*)。[28]

(2)健康成人にアログリプチンとして25mgを単回投与した時、投与24時間後のDPP-4阻害率は81%であった。[29]

3. 活性型GLP-1濃度増加作用[30]

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型糖尿病患者を対象にアログリプチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、活性型GLP-1濃度の有意な増加が認められた。

4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

(1)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型糖尿病患者を対象にアログリプチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。[30]

(2)一晩絶食した非肥満2型糖尿病モデル(N-STZ-1.5ラット)及び肥満2型糖尿病モデル(Wistar fattyラット)にアログリプチンを単回投与し、投与1時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。[31,32]

メトホルミン塩酸塩

1. 作用機序

メトホルミン塩酸塩は膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。[33]

(1)肝での糖新生抑制

(2)末梢での糖利用促進

(3)腸管からのグルコース吸収抑制

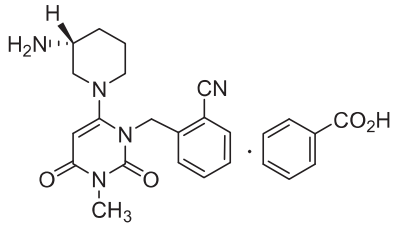
2. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス[34]、ラット[35,36]、ウサギ[36]等)において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール(ウサギ[37])、クロルプロマジン、クロルプロチキセン(ラット[35])により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ[38])により増強された。

【有効成分に関する理化学的知見】

アログリプチン安息香酸塩

化学構造式：



一般名：アログリプチン安息香酸塩(Alogliptin Benzoate)〔JAN〕

化学名：2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile monobenzoate

分子式：$C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$

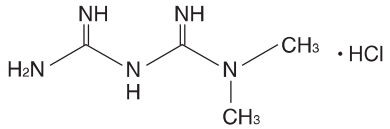
分子量：461.51

融　点：182.5℃

性　状：アログリプチン安息香酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。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。

メトホルミン塩酸塩

化学構造式：



一般名：メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)〔JAN〕

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.62

融　点：約221℃(分解)

性　状：メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

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

【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。

【包 装】

100錠(10錠×10)

【主要文献】

1) Tuchmann-Duplessis H. et al. : Compt. Rend., **253** : 321, 1961.
2) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績①(社内資料)
3) アログリプチン/メトホルミン配合剤の薬物動態試験成績②(社内資料)
4) アログリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
5) アログリプチンの代謝に関する検討(社内資料)
6) Scheen A. J.：Drug Safety, **28**(7)：601, 2005.
7) Study No. AE-4997-G, Final Report(Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
8) アログリプチンの薬物動態試験成績④(社内資料)
9) 腎機能障害者におけるアログリプチンの薬物動態試験成績(社内資料)
10) 肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
11) Karim A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **48**(1)：46, 2010.
12) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol., **49**：1210, 2009.
13) アログリプチンとボグリボースとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
14) アログリプチンとアトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
15) アログリプチンとフルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
16) アログリプチンとシクロスポリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
17) アログリプチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
18) アログリプチンとワルファリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
19) アログリプチンとエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
20) アログリプチンとジゴキシンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
21) Somogyi. A. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **23**(5)：545, 1987.
＊22) Song I. H. et al.：J Acquir Immune Defic Syndr., **72**(4)：400, 2016.
＊23) Johansson, S. et al.：Clin Pharmacokinet., **53**：837, 2014.
24) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績①(社内資料)
25) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績②(社内資料)
26) アログリプチン/メトホルミン配合剤の臨床試験成績③(社内資料)
27) Moritoh Y. et al.：Eur. J. Pharmacol., **588**：325, 2008.
28) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料)
29) アログリプチンの薬物動態試験成績(社内資料)
30) Seino Y. et al.：Curr. Med. Res. Opin., **27**(9)：1781, 2011.
31) Asakawa T. et al.：Life Sci., **85**(3-4)：122, 2009.
32) Feng J. et al.：J. Med. Chem., **50**(10)：2297, 2007.
33) Lee A. J.：Pharmacotherapy, **16**：327, 1996.
34) Proske G. et al.：Arzneimittel-Forsch., **12**(3)：314, 1962.
35) Opitz K. et al.：Deut. Med. Wochenschr., **87**(2)：105, 1962.
36) Sterne J.：Therapie, **13**：650, 1958.
37) 小澤 光 他：日薬理誌, **67**：12, 1971.
38) Kroneberg G. et al.：Arzneimittel-Forsch., **8**(7a)：470, 1958.

＊＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

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)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

803-A　①②　D7

8J02SK

※2018年11月改訂（第２版）
2018年９月作成
■貯　　法■：室温保存
■有効期間■：3年

日本標準商品分類番号	873969

承認番号	配合錠LD	23000AMX00819000
	配合錠HD	23000AMX00820000
※ 薬価収載		2018年11月
※ 販売開始		2018年11月

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

メトアナ®配合錠LD
メトアナ®配合錠HD
METOANA®
（アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩配合錠）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

■警　　告■

メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[「禁忌」の項参照]
腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照]

■禁忌（次の患者には投与しないこと）■

(1)本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)次に示す状態の患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
　1)乳酸アシドーシスの既往
　2)中等度以上の腎機能障害[腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。「重要な基本的注意」の項参照]
　3)透析患者（腹膜透析を含む）[高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]
　4)重度の肝機能障害[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。「重要な基本的注意」の項参照]
　5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態[乳酸産生が増加する。]
　6)過度のアルコール摂取者[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]
　7)脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
(3)重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
(4)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
(5)栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者[低血糖を起こすおそれがある。]
(6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■組成・性状■

1.組成
メトアナ配合錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

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

添加物として、α-シクロデキストリン、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸Mg、マクロゴール6000、カルナウバロウを含有する。

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

	表	裏	側面	
外形	Sc 125	LD		
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc125	15.0	6.4	5.3	407

(2)メトアナ配合錠HDは、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面	
外形	Sc 150	HD		
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc150	18.2	7.7	6.4	710

■効能・効果■

2型糖尿病
ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1)本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
(2)本剤LD（アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
　・既にアナグリプチン100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
　・アナグリプチン100mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
　・メトホルミン塩酸塩250mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
(3)本剤HD（アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg）については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
　・既にアナグリプチン100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩500mg 1日2回を併用し状態が安定している場合
　・アナグリプチン100mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回の治療により効果不十分な場合
　・メトホルミン塩酸塩500mg 1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
(4)本剤投与中において、本剤の投与がアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

■用法・用量■

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

■使用上の注意■

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
次に掲げる患者又は状態
(1)軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
(2)軽度～中等度の肝機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]

⑶スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中[低血糖のリスクが増加するおそれがある。「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照]
⑷不規則な食事摂取、食事摂取量の不足[低血糖を起こすおそれがある。]
⑸激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
⑹腹部手術の既往又は腸閉塞の既往[腸閉塞を起こすおそれがある。「重大な副作用」の項参照]
⑺感染症[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
⑻高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
⑼ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「相互作用」の項参照]

2.重要な基本的注意

⑴本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。[「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」の項参照]
⑵アナグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
⑶メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
1)過度のアルコール摂取を避けること。[「禁忌」の項参照]
2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[「禁忌」の項参照]
3)乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。[「重大な副作用」の項参照]
⑷ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[「相互作用」の項参照]
⑸脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。[「相互作用」の項参照]
⑹腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[「高齢者への投与」の項参照]
1)腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。[メトホルミン塩酸塩の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。]
2)本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR、血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。
⑺肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]
⑻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。
⑼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。
⑽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。
⑾投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
⑿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。
⒀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。
⒁本剤の有効成分であるアナグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3.相互作用

アナグリプチンは主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。[「薬物動態」の項参照]

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。[「重要な基本的注意」の項参照]	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照] α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

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 フィブラート系薬剤 たん白同化ホルモン剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ピラジナミド イソニアジド ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	メトホルミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。
ジゴキシン	アナグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。[「薬物動態」の項参照]	機序不明

4.副作用

国内で実施された臨床試験において、アナグリプチン及びメトホルミン併用症例267例中14例(5.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢3例(1.1%)、腹部不快感2例(0.7%)、便秘2例(0.7%)、血中乳酸増加2例(0.7%)等であった。[承認時]

⑴**重大な副作用**

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

2)**低血糖**(1%未満)：本剤の投与により低血糖があらわれることがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]

3)**腸閉塞**(頻度不明)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]

4)**急性膵炎**(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

5)**類天疱瘡**(頻度不明)：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

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

⑵**その他の副作用**

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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器注1)	下痢	便秘、腹部不快感、消化不良、血中アミラーゼ上昇	胃炎、腹部膨満、腹痛、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、食欲不振、胃腸障害
過敏症注2)			発疹、瘙痒
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇、肝機能異常
腎臓			BUN上昇、血中クレアチニン上昇、腎嚢胞
代謝異常		乳酸上昇、血中尿酸上昇	血中カリウム上昇、ケトーシス
精神神経系			めまい・ふらつき、眠気、味覚異常、頭重、頭痛
血液			貧血、白血球数増加、好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少
その他			便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK(CPK)上昇、尿中血陽性、蜂巣炎、倦怠感注1)、空腹感、動悸、脱力感、発汗、ビタミンB_{12}減少注3)、筋肉痛注1)

注1)胃腸症状、倦怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注2)症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3)長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5.高齢者への投与

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

⑴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。]

⑵腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

⑶血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[アナグリプチンでは、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。メトホルミンでは、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている[1)]。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

⑵授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)でアナグリプチン及びメトホルミンの乳汁中への移行が報告されている。]

7.小児等への投与

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

8.過量投与

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

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

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

⑴インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

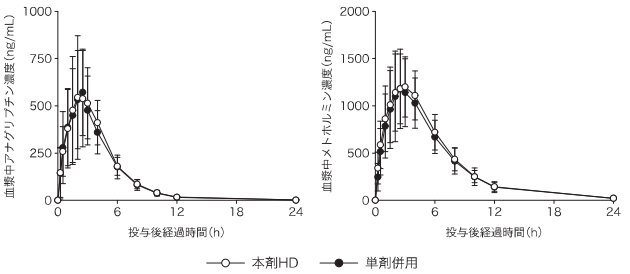
⑵雌雄ラットにアナグリプチン200、600、2000mg/kg/日（2000mg/kg/日群の雄は投与71週以降1000mg/kg/日に減量）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、2000/1000mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000mg/kg/日群の雌（60例中1例）で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットにアナグリプチン2000又は1000mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量（AUC）は、臨床での最大投与量（1回200mg、1日2回）の200倍以上又は140倍以上であった。なお、マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。

■薬　物　動　態■

1.血漿中濃度

⑴単回投与（生物学的同等性）[2)]

健康成人男子（30例）に本剤HD（アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg）とアナグリプチン100mg単剤及びメトホルミン塩酸塩500mg単剤併用をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与したときのアナグリプチンとメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



（平均値±標準偏差，n＝30）

	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
$AUC_{0\text{-}24h}$（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

⑵食事の影響[3)]

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

2.吸収（外国人における成績）[4)]

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

3.分布（*in vitro*における成績）[5)]

[^{14}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。

4.代謝

⑴（外国人における成績）[4)] 健康成人男子（6例）に[^{14}C]アナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中及び尿中にはアナグリプチン及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物（SKL-12320）が存在した。糞中にはアナグリプチン及びSKL-12320の他に5種の微量代謝物（投与量の1%未満）が検出された。尿糞の総計における存在比は、アナグリプチンが投与量の50.7%、SKL-12320が29.2%であった。

⑵（*in vitro*における成績）[6)]アナグリプチンはヒト肝S9による代謝をほとんど受けなかった。アナグリプチンは100μg/mLにおいてCYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4に対するわずかな誘導を示したが、10μg/mLではいずれに対しても誘導を示さなかった。また、アナグリプチンはCYP1A、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する阻害を示さなかった。アナグリプチンのSKL-12320への代謝においては、DPP-4、コリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼが関与することが示唆された。

⑶（外国人における成績）[7)] メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄されるとの報告がある。

5.排泄

⑴健康成人男子（6例）にアナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までのアナグリプチンの尿中排泄率は49.9%であり、投与24時間後までの腎クリアランスは315mL/h/kgであった[8)]。

⑵健康成人男子（6例）にアナグリプチン200mgを1日2回、7日間反復経口投与したとき、投与216時間後までのアナグリプチンの累積尿中排泄率は54.2%であった[9)]。

⑶（外国人における成績）[4)] 健康成人男子（6例）に[^{14}C]アナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の73.2%が尿中に、25.0%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄されたアナグリプチンの割合はそれぞれ投与量の46.6%及び4.1%であった。

⑷（*in vitro*における成績）[10)]アナグリプチンはヒトP糖たん白及び有機アニオントランスポーター（hOAT1、hOAT3）等の基質であることが示された。また、有機アニオントランスポーター（hOAT3）及び有機カチオントランスポーター（hOCT2）に対する弱い阻害作用が認められた（IC_{50}値：25.2及び33.8μg/mL）。

⑸（外国人における成績）[7)] 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。

⑹（*in vitro*における成績）[11)] ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の結果から、メトホルミンは主にhOCT2を介して尿中に排泄されることが示唆されている。

6.腎機能障害患者（外国人における成績）[12)]

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

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

幾何平均値の比（90%信頼区間）

軽度：60≦Ccr＜90mL/min/1.73m^2、中等度：30≦Ccr＜60mL/min/1.73m^2、重度：15≦Ccr＜30mL/min/1.73m^2

7.肝機能障害患者（外国人における成績）[13)]

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

8.高齢者[14)]

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

9.薬物間相互作用

⑴アナグリプチンとその他の薬剤

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

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

⑵メトホルミン塩酸塩とその他の薬剤[注5)]

以下の報告がある。

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

注4)アナグリプチンの承認された用法・用量は、通常、1回100mgを1日2回、最大投与量は1回200mgを1日2回である。
注5)外国人における成績。
注6)グリベンクラミドのAUCについてはAUC$_{0-\infty}$を用いた。

■臨　床　成　績■

1.二重盲検比較試験

⑴メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者[25]

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

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

A：アナグリプチン100mg(1日2回)、M250：メトホルミン塩酸塩250mg(1日2回)、M500：メトホルミン塩酸塩500mg(1日2回)
投与前値及び投与前からの変化量：平均値±標準偏差、群間差：点推定[95%信頼区間]、***：p<0.001(2標本t検定)

⑵アナグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者[26]

食事療法又は食事療法・運動療法に加えてアナグリプチン100mg、1日2回投与による単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩250mg又は500mg(最初の4週間は250mg)あるいはプラセボを1日2回(朝夕食直前)、24週間併用投与した。最終評価時における結果は下表のとおりであった。

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

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

2.長期投与試験[25]

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

■薬　効　薬　理■

アナグリプチン

1.作用機序

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

2.薬理作用

⑴DPP-4阻害作用[29]

ヒトDPP-4(組換え体、血漿及びCaco-2細胞由来)の活性を選択的に阻害する(IC$_{50}$値：3.3、5.4及び3.5nmol/L)(*in vitro*)。

⑵インクレチンに対する作用[15]

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

⑶耐糖能及び糖代謝改善作用

1)2型糖尿病患者において、アナグリプチン100mgを1日2回、12週間反復経口投与したところ、空腹時血糖値及び食後血糖値を低下させた[14]。

2)肥満・インスリン抵抗性動物(Zucker fattyラット)[30]及び非肥満・糖尿病動物(GKラット)[31]において、アナグリプチンは単回経口投与により糖負荷後の血漿インスリン濃度を増加させ、血糖値上昇を抑制した。

メトホルミン塩酸塩

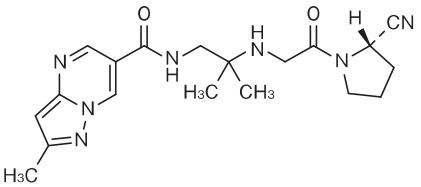
作用機序

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

■有効成分に関する理化学的知見■

アナグリプチン

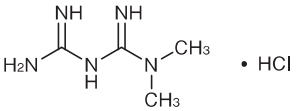
一般名：Anagliptin　アナグリプチン
化学名：*N*-[2-({2-[(2*S*)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamide
分子式：$C_{19}H_{25}N_7O_2$
分子量：383.45
構造式：



性　状：本品は白色〜淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールに溶けにくく、ヘキサンに極めて溶けにくい。
融　点：117〜119℃
分配係数：0.46(1-オクタノール／水)

メトホルミン塩酸塩

一般名：Metformin Hydrochloride　メトホルミン塩酸塩
化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride
分子式：$C_4H_{11}N_5$・HCl
分子量：165.62
構造式：



性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
融点：約221℃(分解)。

■取扱い上の注意■

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

■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。

■包　　装■

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

■主　要　文　献■

1)Tuchmann-Duplessis H, et al：Compt Rend 253：321, 1961
2)(株)三和化学研究所　社内資料(生物学的同等性試験)
3)(株)三和化学研究所　社内資料(食事の影響試験)
4)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンの健康成人におけるマスバランス)
5)(株)三和化学研究所　社内資料(非臨床試験ーアナグリプチンの薬物動態試験：分布)
6)(株)三和化学研究所　社内資料(非臨床試験ーアナグリプチンの薬物動態試験：代謝)
7)Pentikäinen PJ, et al：Eur J Clin Pharmacol 16(3)：195, 1979
8)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物動態：単回投与試験)
9)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンの健康成人における薬物動態：反復投与試験)
10)(株)三和化学研究所　社内資料(非臨床試験ーアナグリプチンの薬物動態試験：排泄)
11)Kimura N, et al：Drug Metab Pharmacokinet 20(5)：379, 2005
12)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンの腎機能障害患者における薬物動態)
13)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンの肝機能障害患者における薬物動態)
14)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチン第Ⅱ相試験)
15)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンとミグリトールの薬物相互作用)
16)(株)三和化学研究所　社内資料(アナグリプチンとグリベンクラミドの薬物相互作用)

17)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンの健康成人における薬物動態に及ぼす食事の影響及びプロベネシドの薬物相互作用）
18)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンとジゴキシンの薬物相互作用）
19)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンとメトホルミンの薬物相互作用）
20)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンとピオグリタゾンの薬物相互作用）
21)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンとシクロスポリンの薬物相互作用）
22)Somogyi A, et al：Br J Clin Pharmacol 23（5）：545, 1987
23)Song IH, et al：J Acquir Immune Defic Syndr 72（4）：400, 2016
24)Johansson S, et al：Clin Pharmacokinet 53（9）：837, 2014
25)（株）三和化学研究所　社内資料（メトホルミンに対するアナグリプチン追加併用長期投与試験）
26)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンに対するメトホルミン追加併用試験）
27)Drucker DJ, et al：Lancet 368（9548）：1696, 2006
28)Vilsbøll T, et al：J Clin Endocrinol Metab 88（1）：220, 2003
29)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンのDPP-4に対する阻害作用の検討）
30)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンのZucker fattyラットにおける耐糖能改善作用の検討）
31)（株）三和化学研究所　社内資料（アナグリプチンのGKラットにおける耐糖能改善作用の検討）
32)Lee AJ：Pharmacotherapy 16（3）：327, 1996

■文 献 請 求 先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130　FAX(052)950-1305

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