



**2016年10月改訂(第13版)
*2014年10月改訂

選択的DPP-4阻害剤
—2型糖尿病治療剤—

処方箋医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号 873969

ネシーナ錠25mg
ネシーナ錠12.5mg
ネシーナ錠6.25mg
「タケダ」

NESINA® Tablets 25mg, 12.5mg & 6.25mg.
アログリプチン安息香酸塩錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
25mg	22200AMX00311	2010年6月	2010年6月
12.5mg	22200AMX00309	2010年6月	2010年6月
6.25mg	22200AMX00310	2010年6月	2010年6月

効能追加 2014年5月

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。)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症ケトosis、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。]
- (2)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。]
- (3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ネシーナ錠25mg	ネシーナ錠12.5mg	ネシーナ錠6.25mg
1錠中の有効成分	アログリプチン安息香酸塩として34mg(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17mg(アログリプチンとして12.5mg)	アログリプチン安息香酸塩として8.5mg(アログリプチンとして6.25mg)
剤形	割線入りのフィルムコーティング錠		
錠剤の色	黄色	微黄色	淡赤色
識別コード	△387	△386	△385
形状	上面		
	下面		
	側面		
長径(mm)	10.1	10.1	10.1
短径(mm)	5.1	5.1	5.1
厚さ(mm)	約3.4	約3.4	約3.4

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(錠25mg、12.5mgにのみ含有)、三酸化鉄(錠6.25mgにのみ含有)

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。(【薬物動態】の項参照)

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL) [※]	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度腎機能障害患者	男性：1.4<～≤2.4 女性：1.2<～≤2.0	30～<50	12.5mg、1日1回
高度腎機能障害患者/ 末期腎不全患者	男性：>2.4 女性：>2.0	<30	6.25mg、1日1回

末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。

※：Ccrに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

【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)中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)
- (2)心不全(NYHA分類Ⅲ～Ⅳ)のある患者[使用経験がなく安全性が確立していない。]
- (3)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)
- (4)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]
- (5)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]
- (6)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (7)過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]
- (8)腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者[腸閉塞を起こすおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、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)
- (2)急性肺炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (3)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (4)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、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。
- (6)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (7)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (8)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

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

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。

(9)インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。

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

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。【薬物動態】の項参照)
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
* 糖尿病用薬 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、 レバグリニド 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 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 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 イブラグリフロジン L-プロリン、 ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物、 トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物 等 インスリン製剤	<ul style="list-style-type: none"> 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。
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 -遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、1,668例中の346例(20.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、低血糖、便秘、浮腫等であった。

外国の臨床試験では、396例中の78例(19.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。

以下の副作用は、上記の試験あるいは自発報告で認められているものである(自発報告による副作用の頻度は不明とした)。

(1)重大な副作用

1)低血糖(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

2)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。

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

4)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。

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

6)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)

7)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。

(2)その他の副作用

	0.1~5%未満 ^{注2)}
1)過敏症 ^{注3)}	発疹、痒痒、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2) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。

注3) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)

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、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。【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. 適用上の注意

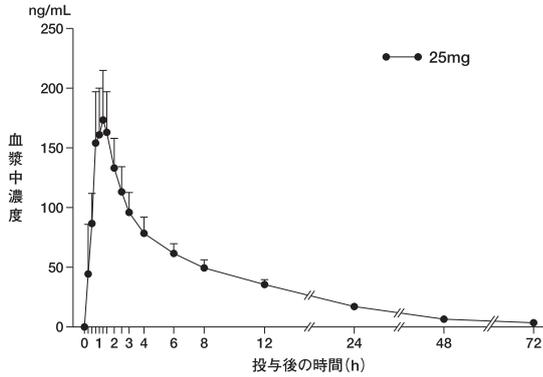
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。【PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。】

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人にアログリブチンとして25mgを単回投与した時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る。



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
25mg	193.3 ± 32.5	1.1 ± 0.3	1,604.6 ± 178.0	17.1 ± 2.0

(平均値 ± 標準偏差, n=8)

(2) 反復投与²⁾

2型糖尿病患者(80例)にアログリブチンとして25mgを1日1回12週間投与した時の血漿中トラフ濃度は25.0 ± 10.2 ng/mL (平均値 ± 標準偏差)であった。

(3) 食事の影響³⁾

健康成人(24例)にアログリブチンとして25mgを食後投与した時のC_{max}、AUCは、絶食下投与した時と比較して、それぞれ7.1%増加し、2.9%減少した。

2. 蛋白結合率⁴⁾

[¹⁴C]アログリブチンを0.01~10 µg/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⁾

(1)アログリブチンは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ブチンの1%未満及び6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。

(2)アログリブチンは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*)。

4. 尿中排泄^{1.6)}

健康成人(8例)にアログリブチンとして25mgを1日1回7日間反復投与した時、投与216時間後までのアログリブチンの累積尿中排泄率は72.8%であった。また、健康成人(8例)にアログリブチンとして25mgを単回投与した時の腎クリアランスは10.7L/h(178mL/min)であり、アログリブ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。

5. 加齢の影響⁷⁾

健康な高齢者(65歳以上85歳以下、8例)及び非高齢者(20歳以下35歳以下、8例)にアログリブチンとして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%の増加であり、加齢に伴う用量調節の必要はないと考えられる。

6. 腎障害時の動態(外国人データ)⁸⁾

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして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、末期腎不全罹患患者(6例)では3.8倍増加した。また、アログリブチンは血液透析3時間後に投与量の7.2%が除去された。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」の項参照)

(本剤の国内承認用量は25mgである。)

7. 肝障害時の動態(外国人データ)⁹⁾

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)にアログリブチンとして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%の減少であり、軽度から中等度肝機能障害者では用量調節の必要はないと考えられる。

※：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) ボグリボース¹⁰⁾

健康成人(10例)にボグリボース0.2mgを1日3回8日間反復投与及びアログリブチンとして25mgを単回併用投与(ボグリボース投与6日目)した時、アログリブチンのC_{max}、AUCは、単独投与時に比較してそれぞれ10.3%、21.6%の減少であり、用量調節の必要はないと考えられる。(【臨床成績】の項参照)

(2) ピオグリタゾン(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人(30例)にピオグリタゾン(CYP2C8基質)として45mg及びアログリブチンとして25mgを1日1回12日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験)、ピオグリタゾン及びアログリブチンのC_{max}、AUCに併用投与による影響は見られなかった。

(3) グリベンクラミド(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人(24例)にグリベンクラミド(CYP2C9基質)5mgを単回投与後、アログリブチンとして25mgを1日1回8日間反復投与及びグリベンクラミド5mgを単回併用投与(アログリブチン投与8日目)した時、グリベンクラミドのC_{max}は単独投与時に比較して15.4%増加した。

(4) メトホルミン(外国人データ)¹⁹⁾

健康成人(17例)にメトホルミン塩酸塩(腎排泄)1,000mgを1日2回及びアログリブチンとして100mgを1日1回6日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験)、アログリブチンのC_{max}、AUCに影響は見られなかった。一方、メトホルミンのC_{max}に影響は見られず、AUCは単独投与時に比較して18.9%増加した。

(本剤の国内承認用量は25mgである。)

(5) その他の薬剤(外国人データ)^{11~14, 16~19)}

ゲムフィプロジル(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)、トルブタミド(CYP2C9基質)、デキストロメトルフアン(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)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見られなかった。

【臨床成績】

いずれの試験もLOCF (Last observation carried forward)法を使用した。

1. 食事療法、運動療法のための2型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験(用量設定試験)²⁾

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ブチンを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)の結果は次表のとおりであり、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA1c(JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量 [#]	群間差	投与前からの 変化量 ^{##}	群間差	投与前からの 変化量 ^{##}	群間差
プラセボ (n=75)	0.05 ±0.06	-0.82 [#]	5.6 ±25.3	-23.1	-4.2 ±42.1	-40.6
アログリブチン25mg (n=80)	-0.77 ±0.06	[-0.98,-0.65]	-17.5 ±20.7	[-30.4,-15.7]	-44.8 ±36.0	[-53.2,-28.0]

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値 ± 標準誤差、※※：平均値 ± 標準偏差
#：p<0.0001、[]は両側95%信頼区間

(2)長期継続投与試験²⁰⁾

上記1.(1)のプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)に参加した患者を対象にアログリブチンとして25mgを同一用法にて52週間投与(97例)した結果、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)は-0.63±0.79%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(3)二重盲検比較試験(外国人データ)²¹⁾

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ブチンを26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の結果は次表のとおりであり、HbA1c(NGSP値)の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA1c(NGSP値) (%)		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
プラセボ (n=64)	-0.02 ±0.09	-0.57# [-0.80,-0.35]	11.3 ±5.2	-27.8# [-40.4,-15.1]
アログリブチン25mg (n=131)	-0.59 ±0.07		-16.4 ±3.7	

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準誤差
#：p<0.001、[]は両側95%信頼区間

2. 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤を使用中の2型糖尿病

(1)二重盲検比較試験^{22, 28, 30, 31)}

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤を投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンを12週間投与(1日1回朝食前)した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg併用投与群は対照群であるα-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤単独投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA1c(JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量*	群間差	投与前からの 変化量**	群間差	投与前からの 変化量**	群間差
α-グルコシダーゼ阻害剤併用試験						
α-グルコシダーゼ 阻害剤単独投与(n=75)	0.06 ±0.05	-0.98# [-1.13,-0.84]	-5.6 ±27.9	-13.0 [-21.5,-4.4]	-0.1 ±36.0	-54.1 [-66.2,-42.0]
アログリブチン25mg 併用投与(n=79)	-0.93 ±0.05		-18.5 ±25.5		-54.1 ±36.5	
チアゾリジン系薬剤併用試験						
チアゾリジン系薬剤 単独投与(n=115)	-0.19 ±0.04	-0.78# [-0.90,-0.66]	-2.4 ±26.8	-16.5 [-22.8,-10.2]	-4.5 ±48.1	-37.0 [-48.6,-25.3]
アログリブチン25mg 併用投与(n=113)	-0.97 ±0.04		-18.9 ±21.0		-41.5 ±39.3	
スルホニルウレア系薬剤併用試験						
スルホニルウレア系 薬剤単独投与(n=103)	0.35 ±0.06	-1.00# [-1.16,-0.85]	6.0 ±33.0	-21.9 [-30.3,-13.5]	8.1 ±42.7	-41.4 [-54.0,-28.8]
アログリブチン25mg 併用投与(n=104)	-0.65 ±0.06		-15.9 ±28.1		-33.3 ±47.8	
ビグアナイド系薬剤併用試験						
ビグアナイド系薬剤 単独投与(n=100)	0.22 ±0.06	-0.85# [-1.01,-0.70]	-0.8 ±32.2	-22.4 [-30.9,-13.9]	-3.1 ±43.3	-39.7 [-51.1,-28.4]
アログリブチン25mg 併用投与(n=96)	-0.64 ±0.06		-23.1 ±27.8		-42.9 ±36.1	

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準誤差、※※：平均値±標準偏差
#：p<0.0001、[]は両側95%信頼区間

(2)長期継続投与試験^{23, 29, 32)}

上記2.(1)の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリブチンとして25mgを同一用法にて52週間投与した結果、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)はα-グルコシダーゼ阻害剤併用群(105例)で-0.89±0.66%、チアゾリジン系薬剤併用群(165例)で-0.65±0.66%、スルホニルウレア系薬剤併用群(152例)で-0.58±0.79%、ビグアナイド系薬剤併用群(145例)で-0.58±0.78%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(3)長期投与試験³³⁾

食事療法、運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進剤を投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者67例を対象にアログリブチンとして25mg(ただし腎機能の程度に応じて12.5mgを投与)を同一用法にて52週間投与(1日1回朝食前)した結果、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)は-0.46±0.96%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

3. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病

二重盲検期及び継続非盲検期³⁴⁾

食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤[混合型(速効型又は超速効型のインスリン含有率が30%以下)、中間型、持効型溶解のいずれか単剤を使用し、原則として二重盲検期を通して変更しない]を投与するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンを12週間投与(1日1回朝食前)した二重盲検期の結果は次表のとおりであり、HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量において、アログリブチン25mg併用投与群は対照群であるインスリン製剤単独群と比べ有意な差が認められた。その後、インスリン製剤単独群からアログリブチン25mg併用への切り替え群を含め、アログリブチン25mgの継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた(HbA1c(JDS値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)はインスリン製剤単独群からアログリブチン25mg併用への切り替え投与群(89例)で-1.00±0.80%、アログリブチン25mg継続投与群(90例)で-1.00±0.66%)。

投与群	HbA1c(JDS値) (%)		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
インスリン製剤単独投与 (n=80)	-0.29 ±0.08	-0.66# [-0.82,-0.51]	-9.4 ±38.8	-10.7 [-21.5,0.1]
アログリブチン25mg併用 投与 (n=90)	-0.96 ±0.08		-20.1 ±34.5	

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準誤差、※※：平均値±標準偏差
#：p<0.0001、[]は両側95%信頼区間

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁴⁾

本剤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(IC₅₀値：10nmol/L)(*in vitro*)。²⁵⁾
- (2)健康成人にアログリブチンとして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。¹⁾

3. 活性型GLP-1濃度増加作用²⁾

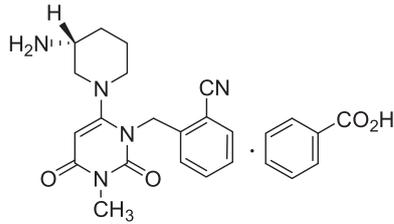
食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして25mgを12週間投与(1日1回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、活性型GLP-1濃度の有意な増加が認められた。

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ブチンとして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。²⁾
- (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)にアログリブチンを単回投与し、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。^{26,27)}

【有効成分に関する理化学的知見】

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-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl] methyl) benzonitrile monobenzoate

分子式：C₁₈H₂₁N₅O₂ · C₇H₆O₂

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。

【包装】

- 錠25mg：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
700錠(14錠×50)
錠12.5mg：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
700錠(14錠×50)
錠6.25mg：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)
500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) アログリプチンの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) Seino Y. et al. : Curr. Med. Res. Opin., **27**(9) : 1781, 2011.
- 3) アログリプチン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) アログリプチンの薬物動態試験成績③(社内資料)
- 7) アログリプチンの薬物動態試験成績④(社内資料)
- 8) 腎機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 9) 肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 10) ボグリボースとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 11) 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)
- 12) シクロスポリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 13) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトर्फアン、ミダゾラム及びビ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)
- 14) ワルファリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 15) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol., **49** : 1210, 2009.
- 16) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 17) 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)
- 18) ジゴキシンの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 19) Karim A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **48**(1) : 46, 2010.
- 20) アログリプチンの臨床試験成績①(社内資料)
- 21) アログリプチンの臨床試験成績②(社内資料)
- 22) Seino Y. et al. : Curr. Med. Res. Opin., **27**(S3) : 21, 2011.
- 23) アログリプチンの臨床試験成績③(社内資料)
- 24) Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **588** : 325, 2008.
- 25) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料)
- 26) Asakawa T. et al. : Life Sci., **85**(3-4) : 122, 2009.
- 27) Feng J. et al. : J. Med. Chem., **50**(10) : 2297, 2007.
- 28) Kaku K. et al. : Diabetes Obes. Metab., **13**(11) : 1028, 2011.
- 29) アログリプチンの臨床試験成績④(社内資料)
- 30) Seino Y. et al. : J. Diabetes Invest., **3**(6) : 517, 2012.
- 31) Seino Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., **14**(10) : 927, 2012.

- 32) アログリプチンの臨床試験成績⑤(社内資料)
- 33) アログリプチンの臨床試験成績⑥(社内資料)
- 34) アログリプチンの臨床試験成績⑦(社内資料)

**【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二丁目12番10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