

**2024年11月改訂(第3版)
*2022年1月改訂(第2版)

選択的DPP-4阻害剤-2型糖尿病治療剤-

日本標準商品分類番号
873969

アログリプチン安息香酸塩錠

ネシーナ[®]錠25mg

ネシーナ[®]錠12.5mg

ネシーナ[®]錠6.25mg

NESINA[®] Tablets 25mg, 12.5mg & 6.25mg

貯法：室温保存
有効期間：3年

規制区分：処方箋医薬品^{注1}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

| | ネシーナ錠25mg | ネシーナ錠12.5mg | ネシーナ錠6.25mg |
|------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22200AMX00311000 | 22200AMX00309000 | 22200AMX00310000 |
| 販売開始 | 2010年6月 | 2010年6月 | 2010年6月 |

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

中濃度が上昇するため、下表を参考に腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。[9.2.1、9.8、16.6.1参照]

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) ^{注1)} | 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 ^{注2)} | 男性：>2.4 女性：>2.0 | <30 | 6.25mg、 1日1回 |

注1) Ccrに相当する換算値 (年齢60歳、体重65kg)

注2) 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。

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ネシーナ錠25mg | ネシーナ錠12.5mg | ネシーナ錠6.25mg |
|------|---|---|---|
| 有効成分 | 1錠中 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) | 1錠中 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) | 1錠中 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) |
| 添加剤 | 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、黄色三酸化鉄、マクロゴール6000 | 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、黄色三酸化鉄、マクロゴール6000 | 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、三酸化鉄、マクロゴール6000 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ネシーナ錠25mg | ネシーナ錠12.5mg | ネシーナ錠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 |
| 製剤表示 | ネシーナ 25 | ネシーナ 12.5 | ネシーナ 6.25 |
| 形状 (上面) | | | |
| 形状 (下面) | | | |
| 形状 (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 |

4. 効能又は効果 2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低血糖を起こすおそれがあるので、本剤の使用にあたっては、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。[9.1.2、11.1.1参照]
- 8.2 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[11.1.2参照]
- 8.3 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。
- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]
- 8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・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
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
- [8.1、11.1.1参照]

9.1.3 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者

投与量を適宜減量すること。排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験 (ラット) において、胎盤通過が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に腎機能が低下していることが多い。[7、16.6.1参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|-------------------------|
| 糖尿病用薬 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 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤 [11.1.1参照] | 低血糖を発現するおそれがある。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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。 | 併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。 |
| チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 | 浮腫を発現するおそれがあるので観察を十分にを行い、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。 | 併用により循環血漿量が増加するおそれがある。 |
| 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 | 血糖が低下するおそれがある。 | 併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。 |
| 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 | 血糖が上昇するおそれがある。 | 併用により血糖降下作用が減弱するおそれがある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 低血糖 (0.1~5%未満)

低血糖があらわれることがある。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。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させ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の併用時はブドウ糖を投与すること。[8.1、8.4、9.1.2、10.2、17.1参照]

11.1.2 急性膵炎 (頻度不明)

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 (頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.6 腸閉塞 (頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3参照]

11.1.7 間質性肺炎 (頻度不明)

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。

11.1.8 類天疱瘡 (頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | 0.1~5%未満 |
|-------|---------------------------|
| 過敏症 | 発疹、そう痒、じん麻疹 |
| 消化器 | 腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘 |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、四肢のしびれ |
| その他 | 倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血 |

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析による除去は、有用ではないと考えられる。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

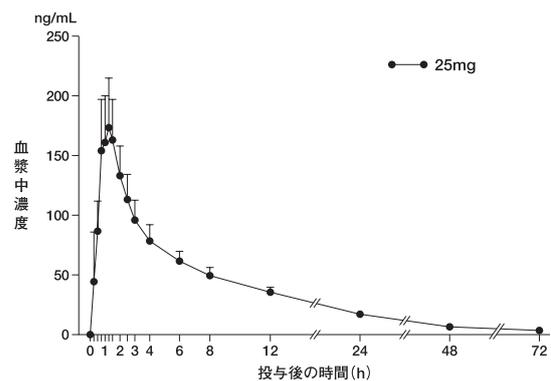
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 (8例) にアログリブチンとして25mgを単回経口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¹⁾。



血漿中濃度の推移

25mg経口投与時の薬物動態学的パラメータ

| 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)

16.1.2 反復投与

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週間経口投与した時の血漿中トラフ濃度は25.0 ± 10.2ng/mL (平均値 ± 標準偏差) であった²⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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³⁾。

16.3 分布

[¹⁴C] アログリブチンを0.01~10 μ g/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*)⁴⁾。

16.4 代謝

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⁵⁾。また、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*)⁶⁾。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人（8例）にアログリブチンとして25mgを1日1回7日間反復経口投与した時、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⁷⁾。また、健康成人（8例）にアログリブチンとして25mgを単回経口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排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される^{1,8)}。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして50mgを単回経口投与した時^{注1)}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⁹⁾（外国人データ）。[7、9.2.1、9.8、13.1参照]

注1) 本剤の国内承認用量は25mgである。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害者（Child-Pugh^{注2)}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を単回経口投与した時、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¹⁰⁾（外国人データ）。

注2) 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

16.6.3 高齢者

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）にアログリブチンとして25mgを単回経口投与した時、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、高齢者において用量調節の必要はないと考えられる¹¹⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ボグリボース

健康成人（10例）にボグリボース0.2mgを1日3回8日間反復経口投与及びアログリブチンとして25mgを単回併用経口投与（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、単回経口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¹²⁾。[17.1.4、17.1.5参照]

16.7.2 ピオグリタゾン

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日間反復経口投与した時（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みられなかった¹³⁾（外国人データ）。

16.7.3 グリベンクラミド

健康成人（24例）にグリベンクラミド（CYP2C9基質）5mgを単回経口投与後、アログリブチンとして25mgを1日1回8日間反復経口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}は単回投与時に比較して15.4%増加した¹⁴⁾（外国人データ）。

16.7.4 メトホルミン

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^{注1)}（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}に影響はみられず、AUCは単回投与時に比較して18.9%増加した¹⁵⁾（外国人データ）。

注1) 本剤の国内承認用量は25mgである。

16.7.5 その他の薬剤

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）、トルブタミド（CYP2C9基質）、デキストロメトर्फ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みられなかった^{15~22)}（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

17.1.1 国内第Ⅱ相用量設定試験（二重盲検比較試験）

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週間経口投与（1日1回朝食前）した結果は下表のとおりであった²⁾。

副作用の発現頻度はアログリブチン25mg群で18.8%（15/80）であり、低血糖の副作用はみられなかった。低血糖以外の主な副作用は腹部膨満感3.8%（3/80）であった。[11.1.1参照]

プラセボ対照二重盲検比較試験の結果（12週時）

| 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 ^{注1)} | 群間差 | 投与前からの変化量 ^{注2)} | 群間差 | 投与前からの変化量 ^{注2)} | 群間差 |
| プラセボ（n=75） | 0.05±0.06 | -0.82 ^{注3)} | 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] |

注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

注2) 平均値±標準偏差

注3) p<0.0001、[]は両側95%信頼区間

17.1.2 国内第Ⅱ相長期継続投与試験

上記17.1.1の国内第Ⅱ相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週間経口投与（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^{23,24)}。

副作用の発現頻度は32.0%（31/97）であり、低血糖の副作用はみられなかった。低血糖以外の主な副作用は腹部膨満4.1%（4/97）であった。[11.1.1参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

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週間経口投与（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下表のとおりであった²⁵⁾。

副作用の発現頻度はアログリブチン25mg群で22.7%（30/132）であり、低血糖の副作用はみられなかった。低血糖以外の主な副作用は疲労3.0%（4/132）、末梢性浮腫及び鼻咽頭炎が各2.3%（3/132）であった。[11.1.1参照]

プラセボ対照二重盲検比較試験の結果（26週時）

| 投与群 | HbA1c（NGSP値）（%） | | 空腹時血糖（mg/dL） | |
|--------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| | 投与前からの変化量 ^{注1)} | 群間差 | 投与前からの変化量 ^{注1)} | 群間差 |
| プラセボ（n=64） | -0.02±0.09 | -0.57 ^{注2)} | 11.3±5.2 | -27.8 ^{注2)} |
| アログリブチン25mg（n=131） | -0.59±0.07 | [-0.80, -0.35] | -16.4±3.7 | [-40.4, -15.1] |

注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

注2) p<0.001、[]は両側95%信頼区間

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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週間経口投与（1日1回朝食前）した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであった^{26~29)}。

副作用の発現頻度はα-グルコシダーゼ阻害剤併用群で8.9%（7/79）、チアゾリジン系薬剤併用群で8.8%（10/113）、スルホニルウレア系薬剤併用群で7.7%（8/104）、ビグアナイド系薬剤併用群で8.3%（8/96）であった。低血糖の副作用発現頻度はチアゾリジン系薬剤併用群で0.9%（1/113）、スルホニルウレア系薬剤併用群で1.9%（2/104）であり、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群及びビグアナイド系薬剤併用群ではみられなかった。低血糖以外の主な副作用はチアゾリジン系薬剤併用群で浮腫3.5%（4/113）、ビグアナイド系薬剤併用群で便秘3.1%（3/96）であった。[11.1.1参照]

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との併用試験の結果（12週時）

| 投与群 | HbA1c (JDS値) (%) | |
|---|--------------------------|--|
| | 投与前からの変化量 ^{注1)} | 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 ^{注2)} [-1.13, -0.84] |
| アログリブチン25mg併用投与 (n=79) | -0.93 ± 0.05 | |
| 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 ^{注2)} [-0.90, -0.66] |
| アログリブチン25mg併用投与 (n=113) | -0.97 ± 0.04 | |
| 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 ^{注2)} [-1.16, -0.85] |
| アログリブチン25mg併用投与 (n=104) | -0.65 ± 0.06 | |
| 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 ^{注2)} [-1.01, -0.70] |
| アログリブチン25mg併用投与 (n=96) | -0.64 ± 0.06 | |

注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
注2) p<0.0001、[] は両側95%信頼区間

17.1.5 国内第Ⅱ／Ⅲ相長期継続投与試験

上記17.1.4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^{24, 30-32)}。

副作用の発現頻度は α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で16.2% (17/105)、チアゾリジン系薬剤併用群で25.5% (42/165)、スルホニルウレア系薬剤併用群で17.8% (27/152)、ビグアナイド系薬剤併用群で20.0% (29/145) であった。低血糖の副作用発現頻度は、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で1.0% (1/105)、チアゾリジン系薬剤併用群で0.6% (1/165)、スルホニルウレア系薬剤併用群で5.3% (8/152)、ビグアナイド系薬剤併用群で0.7% (1/145) であった。低血糖以外の主な副作用はチアゾリジン系薬剤併用群で浮腫3.0% (5/165)、糖尿病性網膜症1.8% (3/165)、末梢性浮腫1.8% (3/165)、血圧上昇1.8% (3/165)、ビグアナイド系薬剤併用群で便秘2.8% (4/145)、肝機能異常2.8% (4/145)、血中乳酸増加2.1% (3/145)、白血球数増加2.1% (3/145)、血中尿酸増加2.1% (3/145) であった。[11.1.1参照]

17.1.6 国内第Ⅲ相長期投与試験

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週間経口投与 (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^{33, 34)}。

副作用の発現頻度は7.5% (5/67) であり、低血糖の副作用はみられなかった。[11.1.1参照]

17.1.7 国内第Ⅲ相二重盲検試験 (インスリン製剤併用試験)

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、持続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週間経口投与 (1日1回朝食前) した二重盲検期の結果は下表のとおりであった³⁵⁾。

副作用の発現頻度はアログリブチン25mg併用投与群で17.8% (16/90) であり、低血糖の副作用発現頻度は12.2% (11/90) であった。[11.1.1参照]

インスリン製剤との併用試験の結果 (12週時)

| 投与群 | HbA1c (JDS値) (%) | |
|------------------------|--------------------------|--|
| | 投与前からの変化量 ^{注1)} | 群間差 |
| インスリン製剤単独投与 (n=89) | -0.29 ± 0.08 | -0.66 ^{注2)} [-0.82, -0.51] |
| アログリブチン25mg併用投与 (n=90) | -0.96 ± 0.08 | |

注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
注2) p<0.0001、[] は両側95%信頼区間

17.1.8 国内第Ⅲ相長期投与試験 (インスリン製剤併用試験)

二重盲検期終了後、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% であった³⁵⁾。継続非盲検長期投与期終了までの副作用の発現頻度は、アログリブチン25mg継続投与群で28.9% (26/90) 及び切り替え群で27.0% (24/89) であった。低血糖の副作用発現頻度は、アログリブチン25mg継続投与群で21.1% (19/90)、切り替え群で23.6% (21/89) であった。[11.1.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アログリブ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) を不活性化させ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^{36, 37)}。

18.2 DPP-4に対する阻害作用

18.2.1 ヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した (IC₅₀値: 10nmol/L) (*in vitro*)³⁸⁾。

18.2.2 健康成人にアログリブチンとして25mgを単回経口投与した時、投与24時間後のDPP-4阻害率は81%であった¹⁾。

18.3 活性型GLP-1濃度増加作用

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週間経口投与 (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²⁾。

18.4 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

18.4.1 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⁾。

18.4.2 一晚絶食した非肥満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³⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

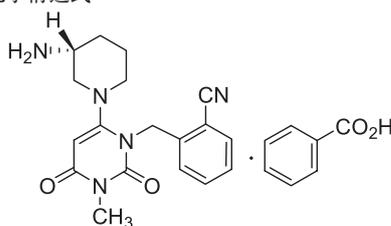
一般名: アログリブチン安息香酸塩 (Alogliptin Benzoate) [JAN]

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

化学構造式:



性状: アログリブ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。

融点: 182.5°C

22. 包装

〈ネシーナ錠25mg〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (バラ、10錠×50)

〈ネシーナ錠12.5mg〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (バラ、10錠×50)

〈ネシーナ錠6.25mg〉

PTP 100錠 (10錠×10)、500錠 (バラ、10錠×50)

23. 主要文献

- 1) アログリプチンの薬物動態試験成績① (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.6)
- 2) アログリプチンの薬物動態試験成績② (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.27)
- 3) アログリプチンの薬物動態試験成績③ (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.2)
- 4) アログリプチンの蛋白結合に関する検討 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 5) アログリプチンの代謝に関する検討① (2010年4月16日承認: CTD2.5.3.2)
- 6) アログリプチンの代謝に関する検討② (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.3)
- 7) アログリプチンの薬物動態試験成績④ (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.7)
- 8) アログリプチンの薬物動態試験成績⑤ (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 9) 腎機能障害者における薬物動態試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.14)
- 10) 肝機能障害者における薬物動態試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.15)
- 11) 高齢者における薬物動態試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.13)
- 12) ボグリボースとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.17)
- 13) ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 14) グリベンクラミドとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.21)
- 15) メトホルミン又はシメチジンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 16) フルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィプロジルとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 17) シクロスポリンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 18) 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 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 19) ワルファリンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 20) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 21) 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 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 22) ジゴキシンとの薬物相互作用試験成績 (2010年4月16日承認: CTD2.7.2.2)
- 23) アログリプチンの臨床試験成績① (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.35)
- 24) アログリプチンの臨床試験成績② (2010年4月16日承認: CTD2.7.3.3)
- 25) アログリプチンの臨床試験成績③ (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.30)
- 26) アログリプチンの臨床試験成績④ (2010年4月16日承認: CTD2.7.6.28)
- 27) アログリプチンの臨床試験成績⑤ (2010年8月20日承認: CTD2.7.6.2)
- 28) アログリプチンの臨床試験成績⑥ (2011年2月23日承認: CTD2.7.6.3)
- 29) アログリプチンの臨床試験成績⑦ (2011年2月23日承認: CTD2.7.6.4)
- 30) アログリプチンの臨床試験成績⑧ (2010年8月20日承認: CTD2.7.6.36)
- 31) アログリプチンの臨床試験成績⑨ (2010年8月20日承認: CTD2.7.6.7)
- 32) アログリプチンの臨床試験成績⑩ (2011年2月23日承認: CTD2.7.6.7)

- 33) アログリプチンの臨床試験成績⑪ (2014年5月23日承認: CTD2.7.3.3)
- 34) アログリプチンの臨床試験成績⑫ (2014年5月23日承認: CTD2.7.6.10)
- 35) アログリプチンの臨床試験成績⑬ (2014年5月23日承認: CTD2.7.6.2)
- 36) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討① (2010年4月16日承認: CTD2.4.1)
- 37) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討② (2010年4月16日承認: CTD2.6.1)
- 38) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討 (2010年4月16日承認: CTD2.6.2.1)
- 39) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討③ (2010年4月16日承認: CTD2.6.2.2)

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

* 26.2 販売

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