

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

選択的DPP-4阻害剤  
 ◎糖尿病用剤◎  
**ジャヌビア<sup>®</sup>錠25mg**  
**ジャヌビア<sup>®</sup>錠50mg**  
**ジャヌビア<sup>®</sup>錠100mg**  
 JANUVIA<sup>®</sup> Tablets 25mg, 50mg, 100mg  
 シタグリプチンリン酸塩水和物錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	ジャヌビア <sup>®</sup> 錠 25mg 1錠中シタグリプチンとして 25mg 含有 ジャヌビア <sup>®</sup> 錠 50mg 1錠中シタグリプチンとして 50mg 含有 ジャヌビア <sup>®</sup> 錠 100mg 1錠中シタグリプチンとして 100mg 含有
一般名	和名：シタグリプチンリン酸塩水和物（JAN） 洋名：Sitagliptin Phosphate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年10月16日 薬価基準収載年月日：2009年12月11日 発売年月日：2009年12月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～18:00（土日祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx">http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx</a>

本IFは2012年4月改訂(第12版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識をもつことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [IF の発行]

- ①IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体でのIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等が日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2008年9月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 ..... 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 ..... 2
- 2. 一般名 ..... 2
- 3. 構造式又は示性式 ..... 2
- 4. 分子式及び分子量 ..... 2
- 5. 化学名（命名法） ..... 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
- 7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 ..... 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
- 3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
- 4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 ..... 5
- 2. 製剤の組成 ..... 5
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
- 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 8
- 7. 溶出性 ..... 8
- 8. 生物学的試験法 ..... 8
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 8
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 8
- 11. 力価 ..... 8
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 8
- 14. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 ..... 9
- 2. 用法及び用量 ..... 9

3. 臨床成績 .....	10
(1) 臨床データパッケージ .....	10
(2) 臨床効果 .....	14
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験 .....	16
(4) 探索的試験：用量反応探索試験 .....	17
(5) 検証的試験 .....	20
1) 無作為化並行用量反応試験 .....	20
2) 比較試験 .....	23
3) 安全性試験 .....	40
4) 患者・病態別試験 .....	42
(6) 治療的使用 .....	44

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	45
2. 薬理作用 .....	45

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 .....	53
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	53
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	53
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	53
(4) 中毒域 .....	56
(5) 食事・併用薬の影響 .....	56
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 .....	57
2. 薬物速度論的パラメータ .....	57
3. 吸収 .....	58
4. 分布 .....	58
5. 代謝 .....	60
6. 排泄 .....	62
7. 透析等による除去率 .....	62

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 .....	63
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	63
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	63
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	63
5. 慎重投与内容とその理由 .....	64
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	64
7. 相互作用 .....	66
(1) 併用禁忌とその理由 .....	66

(2) 併用注意とその理由	66
8. 副作用	68
(1) 副作用の概要	68
(2) 重大な副作用と初期症状	68
(3) その他の副作用	70
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	71
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	72
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	73
9. 高齢者への投与	73
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	73
11. 小児等への投与	73
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	74
13. 過量投与	74
14. 適用上の注意	74
15. その他の注意	74
16. その他	74

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	75
2. 毒性試験	77

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	81
2. 有効期間又は使用期限	81
3. 貯法・保存条件	81
4. 薬剤取扱い上の注意点	81
5. 承認条件等	81
6. 包装	81
7. 容器の材質	82
8. 同一成分・同効薬	82
9. 国際誕生年月日	82
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	82
11. 薬価基準収載年月日	82
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	82
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
14. 再審査期間	83
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	83
16. 各種コード	83
17. 保険給付上の注意	83

## **XI. 文献**

- 1. 引用文献 ..... 84
- 2. その他の参考文献 ..... 85

## **XII. 参考資料**

- 1. 主な外国での発売状況 ..... 86
- 2. 海外における臨床支援情報 ..... 87

## **XIII. 備考**

- その他の関連資料 ..... 89

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 (シタグリプチンリン酸塩水和物: 以下、シタグリプチン) は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により創製されたジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤で、新しい作用機序の経口糖尿病治療薬です。

ジャヌビア<sup>®</sup>錠は、食後に消化管から分泌されるインクレチンの血糖降下作用に着目した薬剤です。インクレチンは食後に消化管から分泌され、血糖依存的にインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制に働き血糖を調節します。ジャヌビア<sup>®</sup>錠は、1日1回投与でインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害する経口血糖降下薬として開発されました。

本剤は、2006年8月に世界初の DPP-4 阻害剤としてメキシコで承認され、その後2006年10月には米国で承認されました。2012年4月現在、米国、欧州、アジアの各国を含む100以上の国・地域で承認されています。

本邦においては、2003年から万有製薬株式会社 (現 MSD 株式会社) により臨床試験が開始されました。第Ⅲ相臨床試験より万有製薬株式会社 (現 MSD 株式会社) ならびに小野薬品工業株式会社の共同で試験が実施され2008年に臨床試験が終了しました。ジャヌビア<sup>®</sup>錠を投与した合計1,190例の2型糖尿病患者を評価した結果、日本人の2型糖尿病に対するジャヌビア<sup>®</sup>錠の有効性、安全性及び忍容性が確認されました。2009年10月に食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られない場合、及び食事療法、運動療法に加えて他の経口血糖降下剤 (スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、ビッグアナイド系薬剤) を使用して十分な効果が得られない場合に限る2型糖尿病を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

その後2011年5月に、食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病に対して、2011年9月に、食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病に対して効能・効果が追加されました。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

### (1) 治療学的特性

- 1) 高選択的に DPP-4 を阻害し、DPP-8、DPP-9 などに対する親和性は極めて低い。
- 2) DPP-4 阻害活性は 24 時間持続し、1 日 1 回投与で良好な血糖降下作用が得られる。
- 3) 単独療法で、プラセボと比較して約 1.0% の HbA1c 値低下作用が認められた。
- 4) 食事療法、運動療法に加えて他の経口血糖降下剤 (グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース) 及びインスリン製剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病患者において、併用療法により HbA1c 値を有意に低下させ、血糖コントロールを改善した。
- 5) 国内で実施された臨床試験において、1,581 例中 181 例 (11.4%) の副作用が認められた。主なものは低血糖症 63 例 (4.0%)、便秘 17 例 (1.1%)、空腹 9 例 (0.6%)、腹部膨満 8 例 (0.5%) 等であった。関連の否定できない臨床検査値の異常変動は 1,579 例中 62 例 (3.9%) に認められ、主なものは ALT (GPT) 増加 20 例/1,579 例 (1.3%)、AST (GOT) 増加 12 例/1,579 例 (0.8%)、 $\gamma$ -GTP 増加 12 例/1,579 例 (0.8%) 等であった。

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー反応、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎、低血糖症、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、急性膵炎及び間質性肺炎が報告されている。

### (2) 製剤学的特性

円形のフィルムコーティング錠である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

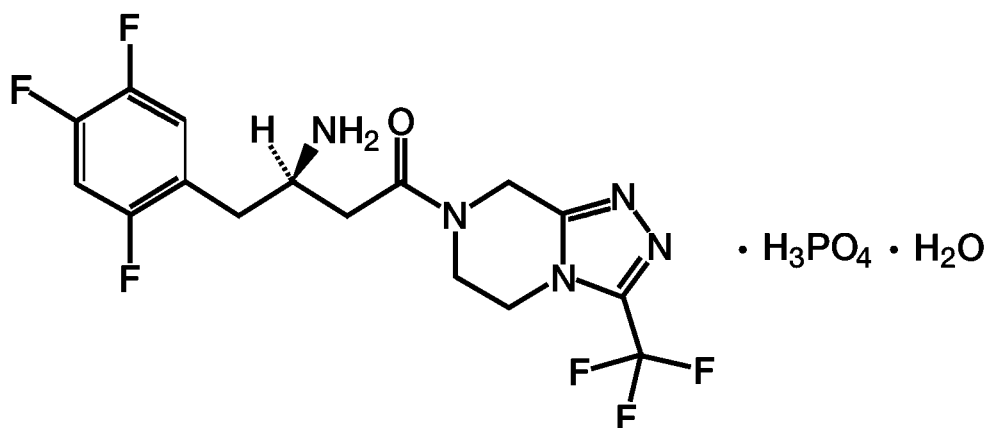
### 1. 販売名

- (1) 和名 ジャヌビア<sup>®</sup>錠 25mg  
ジャヌビア<sup>®</sup>錠 50mg  
ジャヌビア<sup>®</sup>錠 100mg
- (2) 洋名 JANUVIA<sup>®</sup> Tablets 25mg  
JANUVIA<sup>®</sup> Tablets 50mg  
JANUVIA<sup>®</sup> Tablets 100mg
- (3) 名称の由来 JANUS (ヤヌス、二つの顔を持つ神)、via(経由) から命名

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) シタグリプチンリン酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Sitagliptin Phosphate Hydrate (JAN)  
sitagliptin (INN)
- (3) ステム ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)-4 阻害薬 : -gliptin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$   
分子量 : 523.32

### 5. 化学名 (命名法)

(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号 : L-000224715、MK-0431、MK-0431/ONO-5435

### 7. CAS 登録番号

486460-32-6 (sitagliptin)  
654671-77-9 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目<sup>1)</sup>

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (24.5℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性 <sup>†</sup>
水 (pH=4.51)	69.5±0.6	やや溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	45.75 <sup>‡</sup>	やや溶けやすい
メタノール	11.41 <sup>‡</sup>	やや溶けにくい
エタノール	0.44 <sup>‡</sup>	極めて溶けにくい
アセトン	0.18 <sup>‡</sup>	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.16 <sup>‡</sup>	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.08 <sup>‡</sup>	ほとんど溶けない
酢酸 2-プロピル	0.05 <sup>‡</sup>	ほとんど溶けない
<sup>†</sup> USP/NF		
<sup>‡</sup> 未溶解の残留物は、それぞれの溶媒和物		

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量測定 (DSC) を行ったところ、本品リン酸塩の一水和物の脱水による吸熱ピークをピーク温度 138℃、融解開始温度 134℃に認め、更にリン酸塩の無水の結晶形 Form I の融解/分解による吸熱ピークを、ピーク温度 213℃、融解開始温度 211℃に観測した。なお、塩の分解に起因する熱量は観測されなかった。

##### (5) 酸塩基解離定数

本品の一級アミンの pKa は 7.7±0.1 であった (n=3)。

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/pH7 の緩衝液系における本品の分配係数 (1-オクタノール中の本品の濃度) / (水相中の本品の濃度) は 0.6 であった (Log P としては-0.25)。

##### (7) その他の主な示性値

25℃で測定した本品の飽和水溶液での pH は 4.4±0.1 であった。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25°C-60%RH	36 カ月	二重のポリエチレン袋 /ファイバードラム	変化なし
加速試験	40°C-75%RH	6 カ月	二重のポリエチレン袋 /ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	140 °C		薄い黄褐色となり、 もろくなった。微量 分解物が確認され た。
	光	白色蛍光及び近紫 外蛍光ランプ照射 120 万 lx・hr 以上及 び総近紫外放射エ ネルギー200W・ hr/m <sup>2</sup> 以上	シャーレ	変化なし

試験項目:性状、類縁物質、水分、定量

## 3. 有効成分の確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法

本品及び本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

## 4. 有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー


液体クロマトグラフィー法により定量する。

## IV. 製剤に関する項目 <sup>2)</sup>

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

本品は定量するとき、表示量の 95.0～105.0%に対応するシタグリプチン (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O : 407.31) を含む。

販売名		ジャヌビア®錠 25mg	ジャヌビア®錠 50mg	ジャヌビア®錠 100mg
剤形・色調		円形、フィルムコーティング錠		
		うすい赤色	ごくうすい赤黄色	うすい赤黄色
有効成分の名称		シタグリプチンリン酸塩水和物		
含量： シタグリプチン として		25mg	50mg	100mg
添加物		結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄		
外形	表面	 直径：6.1mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面	 221	 112	 277
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：3.3mm	 厚さ：4.2mm
重量(mg)		約 104 mg	約 208 mg	約 416 mg
識別コード		MSD221	MSD112	MSD277

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

ジャヌビア®錠 25mg : MSD 221 (本体及び PTP 包装に表示)

ジャヌビア®錠 50mg : MSD 112 (本体及び PTP 包装に表示)

ジャヌビア®錠 100mg : MSD 277 (本体及び PTP 包装に表示)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

ジャヌビア®錠 25mg : 1錠中 シタグリプチンとして 25mg 含有

ジャヌビア®錠 50mg : 1錠中 シタグリプチンとして 50mg 含有

ジャヌビア®錠 100mg : 1錠中 シタグリプチンとして 100mg 含有

(2) 添加物

日局	結晶セルロース	薬添規	ポリビニルアルコール（部分けん化物）
日局	無水リン酸水素カルシウム	日局	酸化チタン
日局	クロスカルメロースナトリウム	日局	マクロゴール 4000
日局	ステアリン酸マグネシウム	日局	タルク
薬添規	フマル酸ステアリルナトリウム	薬添規	黄色三二酸化鉄
		薬添規	三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

1) 30°C、65%RH、高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル

〈ジャヌビア<sup>®</sup>錠 25mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
外観	うすい赤色	—	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	98.7	—	100.0	99.9	98.6	98.9

〈ジャヌビア<sup>®</sup>錠 50mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし	—	変化なし	変化なし
定量	100.3	100.3	99.2	—	99.4	99.2

〈ジャヌビア<sup>®</sup>錠 100mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	99.6	99.3	98.9	99.0	98.5	98.5

—：データなし

2) 30°C、65%RH、PTP 包装

〈ジャヌビア<sup>®</sup>錠 25mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
外観	うすい赤色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	99.0	99.2	98.9	98.6	98.4	97.4

〈ジャヌビア<sup>®</sup>錠 50mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	99.6	99.0	98.3	98.5	99.0	98.3

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	100.2	100.0	100.1	99.4	99.9	98.7

(2) 加速試験

1) 40°C、75%RH、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

〈ジャヌビア®錠 25mg〉

期間 項目	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	うすい赤色	変化なし	変化なし
定量	98.7	98.3	98.9

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

開始時	3 カ月	6 カ月
うすい赤黄色	変化なし	変化なし
99.6	99.7	99.5

〈ジャヌビア®錠 50mg〉

期間 項目	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	100.3	100.4	99.8

2) 40°C、75%RH、PTP 包装

〈ジャヌビア®錠 25mg〉

期間 項目	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	うすい赤色	変化なし	変化なし
定量	99.0	100.5	97.8

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

開始時	3 カ月	6 カ月
うすい赤黄色	変化なし	変化なし
100.2	99.6	99.3

〈ジャヌビア®錠 50mg〉

期間 項目	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.6	99.8	98.6

(3) 無包装状態での安定性

1) 光安定性：25°C、白色蛍光灯 120 万 lx・hr 及び近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m<sup>2</sup>

〈ジャヌビア®錠 25mg〉

期間 項目	開始時	曝光後
外観	うすい赤色	変化なし
定量	99.3	98.6

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

開始時	曝光後
うすい赤黄色	変化なし
100.9	98.6

〈ジャヌビア®錠 50mg〉

期間 項目	開始時	曝光後
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし
定量	99.7	99.9

2) 25°C、75%RH  
〈ジャヌビア®錠 100mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.6	98.3	99.5

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

日局 溶出試験法 回転バスケット法による

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 日局 紫外可視吸光度測定法による
- (2) 近赤外分光法による

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

- (1) 日局 液体クロマトグラフィーによる
- (2) 近赤外分光法による

#### 11. 力価

本剤 1 錠中の含量 (25mg、50mg、100mg) は、化学物質のフリー体（シタグリプチン）の量で表示している。化学物質全体（シタグリプチンリン酸塩水和物）量では各々 32.13mg、64.25mg、128.5mg となる。

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

日局 液体クロマトグラフィーによる  
個々の類縁物質の量及び類縁物質の総量を規定

#### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

#### 14. その他

錠剤が粉碎された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、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
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- ⑤ 食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ⑥ 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) ※	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

※：クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

(解説)

外国人の腎機能障害患者を対象に、本剤 50mg 単回投与時の薬物動態を検討した試験において、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min 以上、50mL/min 未満）では本剤の AUC が約 2.3 倍上昇した。本剤は主に腎臓から排泄されるため、腎機能が本剤の薬物動態に影響すること、及び日本人の健康成人における薬物動態は、外国人の薬物動態とよく類似していたことから、外国人の薬物動態データに基づき、中等度腎機能障害の患者における本剤の用量調節の目安を記載した。

軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス (50mL/min 以上、80mL/min 未満) では、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したが、軽度腎機能障害患者を組み入れた国内の臨床試験において、腎機能障害患者の有無による有効性の違いは見られず、腎機能障害患者で特に問題となる有害事象が認められなかったことから、軽度腎機能障害患者での用量調節の必要性はないこととした。

なお、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min 未満）では、本剤の AUC がそれぞれ約 3.8 倍及び約 4.5 倍上昇したことから、安全を考慮して禁忌とした。（「VII. 薬物動態に関する項目 3）腎機能障害患者（外国人データ）」および「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(3)」参照）

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

- 1) 単独療法、スルホニルウレア剤との併用療法、チアゾリジン系薬剤との併用療法およびビグアナイド系薬剤との併用療法 (承認時資料: 2009年10月)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	投与期間
P013	第I相臨床試験 単回投与試験	健康成人男性に単回経口投与した際の、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	単回投与
A111	第I相臨床試験 反復投与試験	健康成人男性に反復経口投与した際の、シタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	10日間、反復
A112	第I相臨床試験 反復投与試験 (高用量)	健康成人男性に高用量 (400 mg) を反復経口投与した際の、シタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	10日間、反復
P046	臨床薬理試験 ボグリボース併用時の 薬物相互作用の検討	ボグリボースとの併用投与における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	反復、3投与期
P076	臨床薬理試験 最終製剤における 食事の影響の検討	シタグリプチン最終製剤の薬物動態に対する食事の影響の検討	単回、2投与期
A201	前期第II相臨床試験	単剤療法における有効性及び安全性の検討	12週間
A202	後期第II相臨床試験 -用量反応試験-	用量反応性、有効性及び安全性の検討	12週間
A203	第II相臨床試験 -血糖降下作用の検討-	1日1回投与及び1日2回投与における血糖降下作用の検討	4週間
P054	第III相臨床試験 -ボグリボースとの 比較試験-	有効性の非劣性の検証及び安全性の検討 (ボグリボースとの比較)	12週間
P055	第III相臨床試験 -ピオグリタゾンとの 併用試験-	ピオグリタゾンとの併用投与における有効性及び安全性の検討	12週間 + 40週間
ONO-5435-08 (ONO08)	第III相臨床試験 -メトホルミンとの 併用試験-	メトホルミンとの併用投与における有効性及び安全性の検討	12週間 + 40週間
ONO-5435-09 (ONO09)	第III相臨床試験 -グリメピリドとの 併用試験-	グリメピリドとの併用投与における有効性及び安全性の検討	12週間 + 40週間
ONO-5435-10 (ONO10)	第III相臨床試験 -長期投与試験-	長期投与における有効性及び安全性の検討	52週間

海外臨床試験（参考資料）一覧

試験番号	試験名	試験の目的	投与期間
P016	局所消化管吸収を検討するための生物薬剤学試験	健康成人男性における局所的消化管吸収の検討	単回、3投与期
P029	生物学的利用率及び食事の影響評価試験	シタグリプチン静注製剤の安全性、薬物動態の検討及びシタグリプチン最終製剤のバイオアベイラビリティと食事の影響の検討	(パート1) 単回、3投与期 (パート2) 単回、3投与期
P006	剤形比較試験 (カプセル剤 vs. 錠剤)	剤形による薬物動態への影響の検討	単回、2投与期
P027	生物学的同等性試験 (無水物 vs. 水和物)	シタグリプチン無水物及び水和物(最終製剤)の生物学的同等性の検討	単回、2投与期
P001	健康成人男性における用量漸増、単回投与試験	健康成人男性に単回投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	単回、各パネル4投与期
P002	健康成人男性における用量漸増、単回投与試験	健康成人男性に単回投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	単回、各パネル、2投与期
P004	健康成人男性における反復投与試験	健康成人男性に反復経口投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	各パネル10日間
P009	経口投与によるADME試験	シタグリプチンの吸収、代謝、排泄、及び物質収支の検討	単回投与
P033	最終製剤の用量比例性を検討するための試験	健康成人におけるシタグリプチン最終製剤の用量比例性の検討	単回、5投与期
P005	2型糖尿病患者における薬力学及び薬物動態評価試験	単回経口投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	単回、3投与期
P008	腎機能障害患者における薬物動態試験	腎機能障害患者における薬物動態、安全性及び忍容性の検討	単回投与
P011	高血圧患者における自由行動下血圧に対する影響測定試験	降圧剤による安定した治療を受けている軽度から中等度の高血圧患者におけるシタグリプチンの自由行動下血圧に及ぼす影響の検討	反復、3投与期
P012	メトホルミンとの薬物相互作用試験	メトホルミンの併用投与における薬物動態への影響の検討	21日間、反復、3投与期
P017	肝機能障害患者における薬物動態試験	肝機能障害患者における薬物動態への影響の検討	単回投与

P003	高齢男女／成人女性／肥満成人男性における単回投与試験	健康高齢男女、健康成人女性、肥満成人男性におけるシタグリプチンの安全性、忍容性及び薬物動態の検討	単回投与
P007	肥満中年男女における反復投与試験	肥満中年男女に反復投与した際の、シタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	28日間
P018	ジゴキシンの薬物相互作用試験	併用投与におけるジゴキシンの薬物動態への影響の検討	10日間、反復、2投与期
P022	ワルファリンとの薬物相互作用試験	併用投与におけるワルファリンの薬物動態への影響の検討	11日間、反復、2投与期
P025	シンバスタチンとの薬物相互作用試験	併用投与におけるシンバスタチンの薬物動態への影響の検討	5日間、反復、2投与期
P026	経口避妊薬との薬物相互作用試験	併用投与における経口避妊薬[エチニルエストラジオール (EE <sub>2</sub> ) 及びノルエチステロン (NET) ]の薬物動態への影響の検討	反復、2投与期
P031	グリベンクラミドとの薬物相互作用試験	併用投与におけるグリベンクラミドの薬物動態への影響の検討	反復、2投与期
P034	ロシグリタゾンとの薬物相互作用試験	併用投与におけるロシグリタゾンの薬物動態への影響の検討	5日間、反復、2投与期
P037	シクロスポリンA との薬物相互作用試験	シクロスポリンA 併用投与におけるシタグリプチンの薬物動態への影響の検討	単回、2投与期
P032	QTc 間隔への影響評価試験	QTc 間隔への影響の検討	単回、4投与期
P010	2型糖尿病患者における用量設定試験	用量反応性、有効性及び安全性の検討	12週間
P010-10	延長試験：2型糖尿病患者における用量設定試験	長期投与による有効性及び安全性の検討	40週間
P014	2型糖尿病患者における1日1回投与での用量設定試験	用量反応性、有効性及び安全性の検討	12週間
P014-10	延長試験：2型糖尿病患者における1日1回投与での用量設定試験	長期投与による有効性及び安全性の検討	40週間
P019	ピオグリタゾンとの併用投与、プラセボ対照比較試験	ピオグリタゾンとの併用における有効性及び安全性の検討	24週間
P020	メトホルミンとの併用投与、プラセボ対照比較試験	メトホルミンとの併用における有効性及び安全性の検討	24週間

P021	シタグリブチン単剤療法、 プラセボ対照比較試験	単剤療法における有効性及び安全性の検討	24 週間
P023	シタグリブチン単剤療法、 プラセボ対照比較試験	単剤療法における有効性及び安全性の検討	18 週間
P028	腎機能障害を合併した2型 糖尿病患者におけるプラ セボ対照比較試験	腎機能障害患者における 安全性の検討	12 週間 +42 週間
P035	グリメピリド単剤又はグリ メピリドとメトホルミン 併用患者に対するシタ グリブチン併用療法、 プラセボ対照比較試験	グリメピリド単剤療法又 はグリメピリドとメト ホルミン併用療法にシタ グリブチンの併用投与に おける有効性及び安全性 の検討	24 週間

2)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法 (効能追加承認時資料：2011年5月)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	投与期間
P115	臨床薬理試験 ボグリボース併用時の 薬物相互作用の検討	健康成人男性を対象にボ グリボースとの併用投与 における薬物動態及び薬 力学の検討	反復、3 投与期
P104	第Ⅲ相臨床試験 －ボグリボースとの 併用試験－	ボグリボースとの併用投 与における有効性及び安 全性の検討	12 週間 + 40 週間

日本人を対象とした臨床試験 (参考資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	投与期間
P046	臨床薬理試験 ボグリボース併用時の 薬物相互作用の検討	2型糖尿病患者を対象にボ グリボースとの併用投与 における安全性、忍容性、 薬物動態及び薬力学の検 討	反復、3 投与期

3) インスリン製剤との併用療法 (効能追加承認時資料：2011年9月)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	投与期間
ONO-5435-15	第Ⅲ相臨床試験 －インスリン製剤との 併用試験－	インスリン製剤との併用 投与における有効性及び 安全性の検討	16 週間 + 36 週間

海外臨床試験 (参考資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	投与期間
P051	インスリン製剤 (単独又は メトホルミン併用) 投与患 者に対するシタグリブチ ン併用療法、プラセボ対 照比較試験	インスリン製剤 (単独又は メトホルミン併用) 療法と シタグリブチンの併用投 与における有効性及び安 全性の検討	24 週間

## (2) 臨床効果

### 1) 単独療法

#### ① プラセボ対照二重盲検比較試験

食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者（363 例）を対象に、本剤 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与（朝食前）した。本剤は HbA1c 値（JDS 値）を初回測定時点の投与 2 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果〔50、100mg（臨床用量）及びプラセボ〕は表の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、本剤とプラセボとの間で有意差はなかった。<sup>3)</sup>

プラセボ対照二重盲検比較試験（12 週時）の結果

	HbA1c (JDS 値) (%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3	—	2	—	6	—
本剤 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
本剤 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

\* p<0.001

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして 50mg1 日 1 回であり、最大投与量は 100mg1 日 1 回である。

#### ② 実薬対照二重盲検比較試験

食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者（319 例）を対象に、本剤 50mg1 日 1 回（朝食前）又はボグリボース 0.2mg1 日 3 回（毎食直前）を 12 週間経口投与した。本剤は HbA1c 値（JDS 値）を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。<sup>4)</sup> 投与 12 週時の結果は表の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、本剤投与群 1.2%、ボグリボース投与群 1.3%と同様であった。

実薬対照二重盲検比較試験（12 週時）の結果

	HbA1c (JDS 値)(%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース 0.2mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
本剤 50mg	-0.7		-51		-20	

\* p<0.001

#### ③ 長期投与試験

食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者（177 例）を対象に、本剤 50mg あるいは 100mg（増量時）1 日 1 回を 52 週間経口投与（朝食前）した。本剤は HbA1c 値（JDS 値）を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。<sup>5)</sup> 52 週における低血糖の副作用発現率は、0.6%であった。

## 2) 併用療法

### ①グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン又はボグリボースとの併用試験

食事／運動療法に加えて、経口血糖降下剤（グリメピリド：146例、ピオグリタゾン：134例、メトホルミン：149例、ボグリボース：133例）で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に本剤50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。いずれの試験においても、本剤はHbA1c値（JDS値）を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表の通りであった。その後、本剤50mgあるいは100mg（増量時）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。<sup>6)～9)</sup>52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3%（7例／131例）、ピオグリタゾン併用時0.8%（1例／133例）、メトホルミン併用時0.7%（1例／145例）、ボグリボース併用時0.8%（1例／133例）であった。

グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン又はボグリボースとの併用試験の結果〔二重盲検比較試験（12週時）〕

試験名		HbA1c(JDS 値) (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
		投与前からの 変化量	両群 の差	投与前からの 変化量	両群 の差	投与前からの 変化量	両群 の差
グリメピリド 併用試験	グリメピリド 単独投与群	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
	本剤 併用投与群	-0.5		-28		-7	
ピオグリタゾン 併用試験	ピオグリタゾン 単独投与群	0.4	-0.8*	6	-49*	4	-17*
	本剤 併用投与群	-0.4		-43		-12	
メトホルミン 併用試験	メトホルミン 単独投与群	0.3	-0.7*	18	-47*	6	-18*
	本剤 併用投与群	-0.4		-29		-11	
ボグリボース 併用試験	ボグリボース 単独投与群	0.2	-0.9*	-4	-51*	0	-22*
	本剤 併用投与群	-0.8		-55		-23	

\* p<0.001

### ②インスリン製剤との併用試験

食事／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の含有率が25%又は30%）、中間型、又は持効型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下〕で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（266例）を対象に、シタグリプチン50mg又はプラセボを1日1回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。シタグリプチンはHbA1c値（JDS値）を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与16週時の結果は表の通りであった。その後、シタグリプチン50mgあるいは100mg（増量時）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。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、17.4%（45例／258例）であった。<sup>10)</sup>また、52週までにシタグリプチンで体重の変化はわずかであった。

インスリン製剤との併用試験の結果〔二重盲検比較試験（16週時）〕

	HbA1c (JDS 値) (%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前 からの 変化量	両群 の差	投与前 からの 変化量	両群 の差	投与前 からの 変化量	両群 の差
インスリン製剤単独投与群	0.3	-0.9*	16	-40*	11	-11**
本剤併用投与群	-0.6		-23		-1	

\* p<0.001、\*\* p=0.007

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

海外在住の日本人健康成人男性 18 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤 5～400mg の単回経口投与の忍容性は全般的に良好であり、低血糖症は認められなかった。<sup>11)</sup>

Herman G.A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 71 : 429, 2011

2) 反復投与試験

日本人健康成人男性 50 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤 25～200mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、並びに 50mg 単回経口投与後に 50mg 1 日 2 回 10 日間反復経口投与の忍容性は全般的に良好であった。<sup>12)</sup>

日本人健康成人男性 10 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤 400mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の忍容性は全般的に良好であった。<sup>12)</sup>

片山泰之、他：新薬と臨床，60：1139, 2011

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして 50mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 100mg 1 日 1 回である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

前期第Ⅱ相臨床試験において用量反応探索試験は実施されていない。

<参考>前期第Ⅱ相臨床試験<sup>13)</sup>

試験名	前期第Ⅱ相臨床試験																																					
試験デザイン	二重盲検試験																																					
対象	2型糖尿病患者																																					
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上70歳未満 ・HbA1c値（JDS値）：6.5%以上、10%未満 ・空腹時血糖値：126 mg/dL以上かつ240 mg/dL未満																																					
試験方法	2型糖尿病患者に対して本剤100 mg又はプラセボを、1日1回12週間、朝食前に経口投与する。																																					
目的	2型糖尿病患者に対し本剤100 mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与することにより、以下の項目を検討する。 主要目的 (1)HbA1c値（JDS値）を血糖コントロールの指標とした本剤の有効性 (2)本剤の安全性及び忍容性																																					
主要評価項目	12週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量																																					
結果	<p>主要評価</p> <p>12週時のHbA1c値（JDS値）は、本剤100mg群でベースライン（投与開始時）から有意に低下した（<math>p&lt;0.001</math>）。また、本剤100mg群はプラセボ群に対して有意に低下した（<math>p&lt;0.001</math>）。</p> <p style="text-align: center;">12週投与時のHbA1c値（JDS値：%）変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>75</td> <td>7.69 (0.86)</td> <td>8.09 (1.04)</td> <td>0.40 (0.71)</td> <td>0.41 (0.26, 0.56)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤100mg</td> <td>75</td> <td>7.54 (0.85)</td> <td>6.90 (1.00)</td> <td>-0.64 (0.60)</td> <td>-0.65 (-0.80, -0.50)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群間の比較</th> <th>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤100 mg vs. プラセボ</td> <td>-1.05 (-1.27, -0.84)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。</p> <p style="text-align: center;">12週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移</p> <p style="text-align: center;">●●● 本剤100mg    ○○○ プラセボ          最小二乗平均値±標準誤差、プラセボとの比較；* <math>p\leq 0.01</math></p>						投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値	プラセボ	75	7.69 (0.86)	8.09 (1.04)	0.40 (0.71)	0.41 (0.26, 0.56)	<0.001	本剤100mg	75	7.54 (0.85)	6.90 (1.00)	-0.64 (0.60)	-0.65 (-0.80, -0.50)	<0.001	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値	本剤100 mg vs. プラセボ	-1.05 (-1.27, -0.84)	<0.001
投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																																		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値																																
プラセボ	75	7.69 (0.86)	8.09 (1.04)	0.40 (0.71)	0.41 (0.26, 0.56)	<0.001																																
本剤100mg	75	7.54 (0.85)	6.90 (1.00)	-0.64 (0.60)	-0.65 (-0.80, -0.50)	<0.001																																
投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値																																				
本剤100 mg vs. プラセボ	-1.05 (-1.27, -0.84)	<0.001																																				

副作用 臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群及び本剤100 mg 群でそれぞれ3.9% (3/76例) 及び2.7% (2/75例) であり、両群間に有意な差はなかった。 臨床検査値の副作用発現率は、プラセボ群で 2.7% (2/75 例)、本剤 100 mg 群で 2.7% (2/75 例) に認められた。また、本剤 100 mg 投与による低血糖症は認められなかった。		
臨床症状の副作用		
	プラセボ	本剤100mg
例数	76	75
	n (%)	n (%)
副作用	3 (3.9)	2 (2.7)
重篤な副作用	1 (1.3)	0 (0.0)
副作用による中止	2 (2.6)	0 (0.0)
臨床検査値の副作用		
	プラセボ	本剤100mg
例数	75	75
	n (%)	n (%)
副作用	2 (2.7)	2 (2.7)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	2 (2.6)	0 (0.0)

社内資料（国内前期第Ⅱ相二重盲検試験）

Nonaka K. et al. : Diab.Res.Clin.Pract., 79 : 291, 2008

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

<参考> 第Ⅱ相臨床試験 一血糖降下作用の検討<sup>14)</sup>

試験名	第Ⅱ相臨床試験 一血糖降下作用の検討
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対象	2型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・ 20歳以上69歳以下 ・ HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270 mg/dL以下
試験方法	2型糖尿病患者に対して本剤100 mg1日1回、50mg1日2回又はプラセボを4週間経口投与する。
目的	主要目的 (1)本剤100mg1日1回投与の24時間加重平均血糖値を指標とした有効性についてプラセボと比較する。 (2)本剤50mg1日2回投与の24時間加重平均血糖値を指標とした有効性についてプラセボと比較する。 副次目的 (1)本剤100mg1日1回投与及び50mg1日2回投与のその他の血糖コントロール関連項目（空腹時血糖値、食後2時間血糖値等）を指標とした有効性についてプラセボと比較する。 (2)本剤100mg1日1回投与及び50mg1日2回投与の24時間加重平均血糖値を指標とした有効性の差について検討する。 (3)本剤100mg1日1回投与及び50mg1日2回投与の安全性及び忍容について検討する。
主要評価項目	24時間加重平均血糖値の変化量
結果	本剤100mg1日1回投与群、50mg1日2回投与群の24時間加重平均血糖値はプラセボ群と比較して有意に低下した (p<0.001)。また、本剤100mg群1日1回投与群と50mg1日2回投与群の4週投与時の24時間加重平均血糖値は同程度であり投与群間に有意な差は認められなかった。

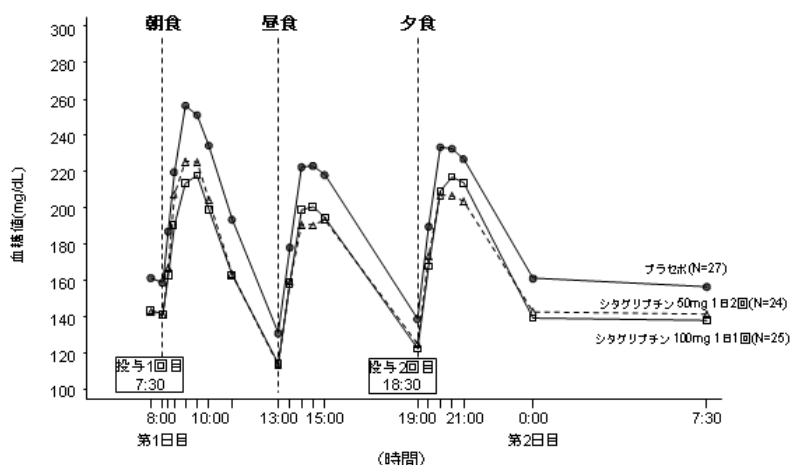
4週投与時の24時間加重平均血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	4週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p値
本剤 100mg×1	25	197.6 (57.0)	161.1 (33.8)	-36.5 (29.1)	-34.9 (-40.9, -28.9)	<0.001
本剤 50mg×2	24	189.6 (47.4)	162.1 (36.7)	-27.5 (14.8)	-28.6 (-34.7, -22.4)	<0.001
プラセボ	27	191.3 (41.6)	182.8 (37.4)	-8.5 (19.7)	-9.0 (-14.8, -3.2)	0.003

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤100 mg×1 vs. プラセボ	-25.9 (-34.2, -17.5)	<0.001
本剤50 mg×2 vs. プラセボ	-19.5 (-28.0, -11.1)	<0.001
本剤100 mg×1 vs 本剤50 mg×2	-6.4 (-15.0, 2.3)	0.146

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

4週投与時における血糖値の24時間プロファイル



副作用

臨床症状の副作用は、全ての投与群で認められなかった。  
臨床検査値の副作用発現率は、本剤 100mg1 日 1 回投与群で 3.7% (1/27 例)、本剤 50mg1 日 2 回投与群で 4.0% (1/25 例)、プラセボ群で 7.1% (2/28 例) であった。

臨床検査値の副作用

	プラセボ	本剤100 mg×1	本剤50 mg×2
例数	28	27	25
	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (4.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

社内資料 (国内第Ⅱ相二重盲検試験 - 血糖降下作用の検討 -)

Nonaka K. et al. : Horm. Metab. Res., 41 : 232, 2009

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験<sup>3)</sup>

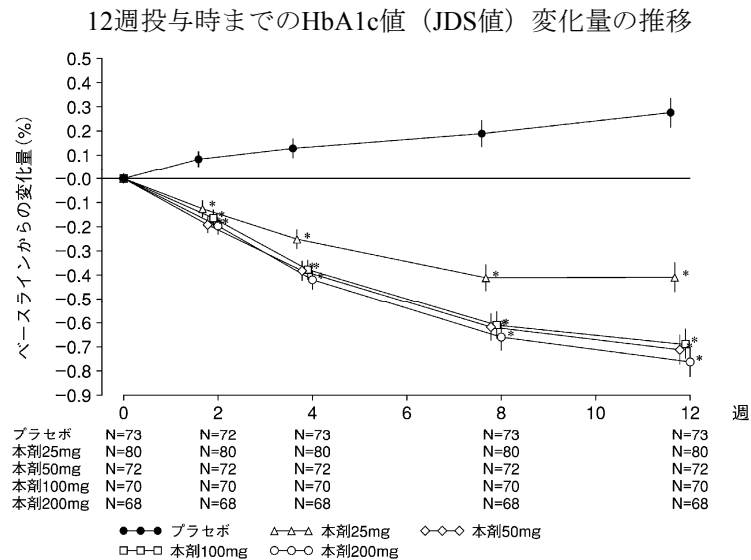
試験名	後期第Ⅱ相臨床試験 —用量反応試験—																																																																
試験デザイン	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験																																																																
対象	2型糖尿病患者																																																																
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上75歳未満 ・HbA1c値（JDS値）：6.5%以上、10%未満 ・空腹時血糖値：270 mg/dL以下																																																																
試験方法	血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、本剤25、50、100、200 mg又はプラセボを1日1回12週間、朝食前に経口投与する。																																																																
目的	血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、本剤25、50、100、200 mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与し、以下の項目を検討する。 <sup>3)</sup> 主要目的 (1)12週投与時におけるベースラインからのHbA1c値（JDS値）低下効果に関して、プラセボ群と本剤群を比較することにより用量反応性を検討する。 (2)本剤の安全性及び忍容性を検討する。																																																																
主要評価項目	12週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量																																																																
副次評価項目	(1) 12週投与時の血糖コントロール関連項目（空腹時血糖値、1,5-アンヒドログルシトール、グリコアルブミン）の変化量 (2) 12週投与時における食事負荷試験実施時血糖コントロール関連項目（食後2時間血糖値、グルコース AUC <sub>0-2hr</sub> ）の変化量																																																																
結果	<p><u>主要評価</u> 12週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量において、本剤25～200 mg群はいずれもベースライン（投与開始時）から有意に低下し、プラセボ群に対する有意な用量反応性が認められた（p&lt;0.001）。本剤群間の比較では、50 mg以上の投与群では25 mg群に対して有意な低下を示し、50 mg以上の投与群の低下量は同程度であった。</p> <p style="text-align: center;">12週投与時のHbA1c値（JDS値：%）変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>73</td> <td>7.74 (0.93)</td> <td>8.04 (1.24)</td> <td>0.30 (0.62)</td> <td>0.28 (0.16, 0.40)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 25mg</td> <td>80</td> <td>7.49 (0.82)</td> <td>7.11 (0.94)</td> <td>-0.38 (0.50)</td> <td>-0.41 (-0.52, -0.29)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>72</td> <td>7.57 (0.84)</td> <td>6.87 (0.82)</td> <td>-0.70 (0.58)</td> <td>-0.71 (-0.83, -0.59)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 100mg</td> <td>70</td> <td>7.56 (0.80)</td> <td>6.85 (0.90)</td> <td>-0.71 (0.55)</td> <td>-0.69 (-0.81, -0.56)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 200mg</td> <td>68</td> <td>7.65 (0.82)</td> <td>6.88 (0.80)</td> <td>-0.77 (0.55)</td> <td>-0.76 (-0.89, -0.64)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">用量反応性の検討</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">段階的な線形対比の検定（各段階において含まれている用量群）</th> <th style="text-align: center;">p 値（片側）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボから本剤200mg</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボから本剤100mg</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボから本剤50mg</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボから本剤25mg</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。</p>						投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値	プラセボ	73	7.74 (0.93)	8.04 (1.24)	0.30 (0.62)	0.28 (0.16, 0.40)	<0.001	本剤 25mg	80	7.49 (0.82)	7.11 (0.94)	-0.38 (0.50)	-0.41 (-0.52, -0.29)	<0.001	本剤 50mg	72	7.57 (0.84)	6.87 (0.82)	-0.70 (0.58)	-0.71 (-0.83, -0.59)	<0.001	本剤 100mg	70	7.56 (0.80)	6.85 (0.90)	-0.71 (0.55)	-0.69 (-0.81, -0.56)	<0.001	本剤 200mg	68	7.65 (0.82)	6.88 (0.80)	-0.77 (0.55)	-0.76 (-0.89, -0.64)	<0.001	用量反応性の検討		段階的な線形対比の検定（各段階において含まれている用量群）	p 値（片側）	プラセボから本剤200mg	<0.001	プラセボから本剤100mg	<0.001	プラセボから本剤50mg	<0.001	プラセボから本剤25mg	<0.001
投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																																																													
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値																																																											
プラセボ	73	7.74 (0.93)	8.04 (1.24)	0.30 (0.62)	0.28 (0.16, 0.40)	<0.001																																																											
本剤 25mg	80	7.49 (0.82)	7.11 (0.94)	-0.38 (0.50)	-0.41 (-0.52, -0.29)	<0.001																																																											
本剤 50mg	72	7.57 (0.84)	6.87 (0.82)	-0.70 (0.58)	-0.71 (-0.83, -0.59)	<0.001																																																											
本剤 100mg	70	7.56 (0.80)	6.85 (0.90)	-0.71 (0.55)	-0.69 (-0.81, -0.56)	<0.001																																																											
本剤 200mg	68	7.65 (0.82)	6.88 (0.80)	-0.77 (0.55)	-0.76 (-0.89, -0.64)	<0.001																																																											
用量反応性の検討																																																																	
段階的な線形対比の検定（各段階において含まれている用量群）	p 値（片側）																																																																
プラセボから本剤200mg	<0.001																																																																
プラセボから本剤100mg	<0.001																																																																
プラセボから本剤50mg	<0.001																																																																
プラセボから本剤25mg	<0.001																																																																

投与群間の比較	最小二乗平均差	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤200mg vs プラセボ	-1.04	(-1.21, -0.86)	<0.001
本剤100mg vs プラセボ	-0.96	(-1.14, -0.79)	<0.001
本剤50mg vs プラセボ	-0.99	(-1.16, -0.82)	<0.001
本剤25mg vs プラセボ	-0.69	(-0.85, -0.52)	<0.001

p値はBonferroni法で調整した。

本剤投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤200mg vs. 本剤100mg	-0.07( -0.25, 0.10)	0.413
本剤200mg vs. 本剤50mg	-0.05( -0.23, 0.13)	0.575
本剤200mg vs. 本剤25mg	-0.35( -0.52, -0.18)	<0.001
本剤100mg vs. 本剤50mg	0.02( -0.15, 0.20)	0.790
本剤100mg vs. 本剤25mg	-0.28( -0.45, -0.11)	0.001
本剤50mg vs. 本剤25mg	-0.30( -0.47, -0.13)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。



最小二乗平均値±標準誤差、プラセボとの比較；\* p≤0.01,

副次評価

12週投与時の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量

	食後2時間血糖値 (mg/dL)			空腹時血糖値 (mg/dL)		
	n	ベースライン からの変化量	プラセボ群 との差	n	ベースライン からの変化量	プラセボ群 との差
		最小二乗平均	最小二乗平均差		最小二乗平均	最小二乗平均差
プラセボ	67	1.7	-	73	6.3	-
本剤 25mg	77	-38.6	-40.3*	80	-9.6	-15.9*
本剤 50mg	70	-50.5	-52.2*	72	-11.4	-17.7*
本剤 100mg	68	-56.6	-58.3*	70	-14.6	-20.8*
本剤 200mg	67	-63.4	-65.0*	68	-16.9	-23.2*

\*p<0.001 (Bonferroni 法で調整)

副作用

臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率は、いずれの本剤群もプラセボ群との間に有意な差は認められず、本剤の用量に依存した増加傾向も認められなかった。また、低血糖症の副作用発現率についても、本剤のいずれの群もプラセボ群と比較して同程度に低かった。

臨床症状の副作用

	プラセボ	本剤 25mg	本剤 50mg	本剤 100mg	本剤 200mg
例数	73	80	72	70	68
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	3 (4.1)	6 (7.5)	3 (4.2)	5 (7.1)	1 (1.5)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

臨床検査値の副作用

	プラセボ	本剤 25mg	本剤 50mg	本剤 100mg	本剤 200mg
例数	73	80	72	70	68
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	2 (2.7)	3 (3.8)	6 (8.3)	1 (1.4)	2 (2.9)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

社内資料 (国内後期第Ⅱ相二重盲検比較試験)

Iwamoto Y. et al. : Endocr. J., 57 : 383, 2010

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

## 2) 比較試験

### ①第Ⅲ相二重盲検比較試験 —2型糖尿病—<sup>4)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —ボグリボースとの比較試験—																																
試験デザイン	二重盲検、無作為化、ボグリボース対照、多施設共同、並行群間、比較試験、非劣性																																
対象	2型糖尿病患者																																
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・HbA1c値（JDS値）：6.5%以上、10%未満 ・空腹時血糖値：270 mg/dL 以下																																
試験方法	2型糖尿病患者に対し、本剤 50 mg 1 日 1 回（朝食前）又はボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回（毎食直前）を 12 週間経口投与し、有効性評価項目として HbA1c 値変化量、空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値、安全性評価項目としてバイタルサイン（体重、血圧、脈拍数）、心電図、臨床検査値、有害事象を評価した。治験期間中を通じて他の糖尿病治療薬等は併用禁止。																																
目的	血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象とした試験を実施し、本剤 50 mg 1 日 1 回又はボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回を 12 週間経口投与した際の有効性、安全性及び忍容性を検討する。																																
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値（JDS 値）変化量																																
副次評価項目	12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 12 週投与時の空腹時血糖値変化量																																
結果	<p><b>主要評価</b>            12 週投与時の HbA1c 値（JDS 値）変化量について、本剤のボグリボースに対する非劣性が確認された。なお、投与群間の変化量の差は有意であった。</p> <p style="text-align: center;">12 週投与時の HbA1c 値（JDS 値：%）変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12 週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>155</td> <td>7.74 (0.90)</td> <td>7.03 (0.78)</td> <td>-0.71 (0.56)</td> <td>-0.70 (-0.78, -0.62)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>ボグリボース</td> <td>146</td> <td>7.78 (0.84)</td> <td>7.45 (0.89)</td> <td>-0.34 (0.53)</td> <td>-0.30 (-0.39, -0.22)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群間の比較</th> <th>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボグリボース vs. 本剤</td> <td>0.39 (0.28, 0.51)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析（ANCOVA）モデルに基づき、検討した。投与群間の最小二乗平均差（ボグリボースー本剤）の95%信頼区間の下限値が-0.2%より大きい場合は、本剤のボグリボースへの非劣性が検証されたとした。</p> <p style="text-align: center;">12週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移</p> <p style="text-align: center;">●●● 本剤      ○○○ ボグリボース</p> <p style="text-align: center;">最小二乗平均値±標準誤差、ボグリボースとの比較；* p ≤ 0.01</p>	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値	本剤	155	7.74 (0.90)	7.03 (0.78)	-0.71 (0.56)	-0.70 (-0.78, -0.62)	<0.001	ボグリボース	146	7.78 (0.84)	7.45 (0.89)	-0.34 (0.53)	-0.30 (-0.39, -0.22)	<0.001	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	ボグリボース vs. 本剤	0.39 (0.28, 0.51)	<0.001
投与群	n			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																											
		投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値																											
本剤	155	7.74 (0.90)	7.03 (0.78)	-0.71 (0.56)	-0.70 (-0.78, -0.62)	<0.001																											
ボグリボース	146	7.78 (0.84)	7.45 (0.89)	-0.34 (0.53)	-0.30 (-0.39, -0.22)	<0.001																											
投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値																															
ボグリボース vs. 本剤	0.39 (0.28, 0.51)	<0.001																															

副次評価

食後2時間血糖値

12週投与時の食事負荷試験後の食後2時間血糖値は、本剤群及びボグリボース群で、いずれもベースラインからの有意な低下を示した ( $p<0.001$ )。なお、投与群間の変化量の差は有意であった。

12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
本剤	152	240.4 (71.8)	187.4 (51.3)	-53.1 (46.0)	-51.0 (-56.5, -45.4)	<0.001
ボグリ ボース	146	231.5 (65.6)	200.7 (56.3)	-30.8 (42.4)	-32.2 (-37.9, -26.5)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
ボグリボース vs. 本剤	18.8 (10.9, 26.7)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

空腹時血糖値

12週投与時の空腹時血糖値は、本剤群及びボグリボース群で、いずれもベースラインからの有意な低下を示した ( $p<0.001$ )。なお、投与群間の変化量の差は有意であった。

12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
本剤	155	147.6 (32.9)	127.6 (21.5)	-20.1 (23.1)	-19.6 (-22.8, -16.4)	<0.001
ボグリ ボース	146	146.7 (29.1)	137.6 (32.7)	-9.2 (24.6)	-8.9 (-12.2, -5.5)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
ボグリボース vs. 本剤	10.7 (6.2, 15.3)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

副作用

臨床症状の副作用発現率は、本剤群で 10.4% (17/163 例)、ボグリボース群で 26.3% (41/156 例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ 、Fisher の直接確率法)。臨床検査値の副作用発現率は、本剤群で 2.5% (4/163 例)、ボグリボース群で 9.0% (14/155 例) であり、有意差が認められた ( $p=0.014$ 、Fisher の直接確率法)。胃腸障害の副作用発現率は、本剤群において 7.4% (12/163 例)、ボグリボース群において 23.7% (37/156 例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ 、Fisher の直接確率法)。低血糖症の副作用発現率は、本剤群において 1.2% (2/163 例)、ボグリボース群において 1.3% (2/156 例) であり、有意差は認められなかった。

臨床症状の副作用		
	本剤 n (%)	ボグリボース n (%)
例数	163	156
副作用	17 (10.4)	41 (26.3)
重篤な副作用	1 (0.6)	2 (1.3)
副作用による中止	2 (1.2)	4 (2.6)

臨床検査値の副作用		
	本剤 n (%)	ボグリボース n (%)
例数	163	155
副作用	4 (2.5)	14 (9.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

社内資料（国内第Ⅲ相二重盲検比較試験）

Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., 12 : 613, 2010

## ②第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるグリメピリド併用試験—<sup>6)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —グリメピリドとの併用試験—
試験デザイン	二重盲検期（12週間）：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験 非盲検期（40週間）：多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	2型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・HbA1c値（JDS値）：7.0%以上、10.0%未満 ・空腹時血糖値：126 mg/dL以上、270 mg/dL 以下 ・同一用法・用量（1～6 mg /日）のグリメピリド服薬：12週間以上 ・グリメピリド以外の経口糖尿病薬の未服薬期間：8週間以上
試験方法	観察期以前のグリメピリドの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。 また、治験期間中はグリメピリド以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 二重盲検下において治験薬（本剤50 mg 又はプラセボ）1錠を1日1回朝食前に12週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも非盲検下にて本剤50mg錠1錠を12週投与時の翌日より1日1回朝食前に40週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値（JDS値）が増量の基準値（HbA1c値（JDS値） $\geq$ 7.0% 又は 空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dL）に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より100mgに増量する。
目的	食事／運動療法に加えてグリメピリド単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12週投与時におけるHbA1c値（JDS値）におけるベースラインからの変化量を指標として、グリメピリド併用投与時における本剤の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回経口投与し、本剤のグリメピリド併用投与時における安全性及び忍容性を検討する。
主要評価項目	12週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量
副次評価項目	12週投与時の食後2時間血糖値変化量 12週投与時の空腹時血糖値変化量
結果	<u>主要評価</u> 12週投与時において本剤50mg群のHbA1c値はベースライン（投与開始時）から有意に低下し、プラセボ群に対して有意な低下を示した（いずれも、 $p < 0.001$ ）。

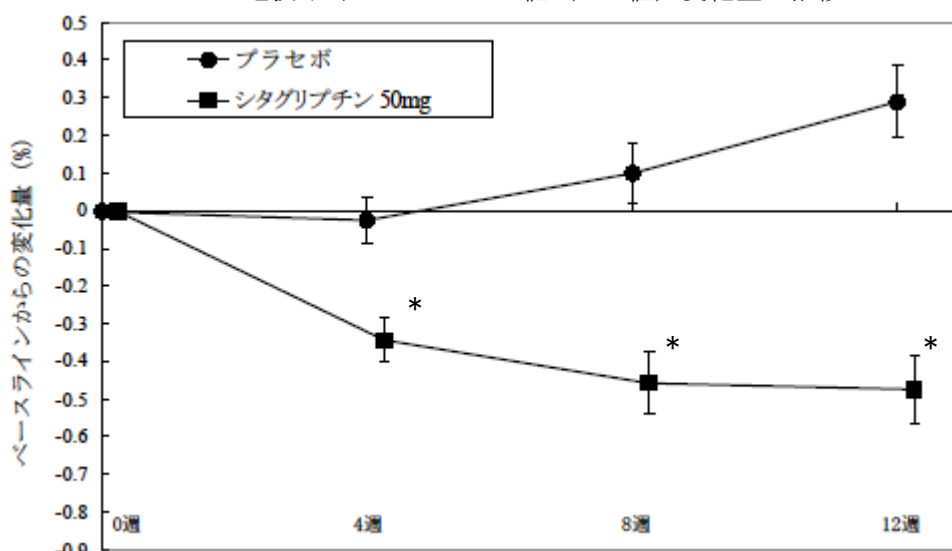
12週投与時のHbA1c値（JDS値：％）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p値
プラセボ	64	7.90 (0.79)	8.13 (0.80)	0.23 (0.63)	0.29 (0.11, 0.47)	0.002
本剤 50mg	70	8.14 (0.73)	7.54 (0.87)	-0.61 (0.68)	-0.47 (-0.65, -0.29)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤 50 mg vs. プラセボ	-0.76 (-0.98, -0.55)	<0.001

共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。

12週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移



最小二乗平均値±標準誤差、プラセボとの比較；\* p<0.001

副次評価

12週投与時の食後2時間血糖値のベースラインからの変化量及び治療期12週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤50 mg群は有意に低下した（いずれもp<0.001）。

12週投与時の食後2時間血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p値
プラセボ	60	259.5 (57.7)	269.8 (62.0)	10.3 (47.1)	15.1 (1.8, 28.3)	0.026
本剤 50mg	68	267.8 (52.8)	231.0 (51.3)	-36.8 (51.4)	-28.2 (-41.2, -15.1)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤 50 mg vs. プラセボ	-43.2 (-58.9, -27.5)	<0.001

共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。

12週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量						
投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p値
プラセボ	64	151.1 (27.5)	162.3 (27.4)	11.3 (19.7)	11.2 (4.8, 17.6)	<0.001
本剤 50mg	70	156.4 (28.3)	147.7 (29.9)	-8.7 (27.0)	-6.9 (-13.3, -0.5)	0.035
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)			p値	
本剤 50 mg vs. プラセボ		-18.1 (-25.7, -10.5)			<0.001	
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。						
<b>副作用</b>						
(1) 二重盲検期						
二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、臨床症状、臨床検査値ともにプラセボとの有意差は認められなかった。低血糖症の副作用発現率はプラセボ群 0% (0/67 例)、本剤 50mg で 2.8% (2/71 例) であり、有意差を認めなかった。						
臨床症状の副作用						
		プラセボ n (%)		本剤50mg n (%)		
例数		67		71		
副作用		4 (6.0)		9 (12.7)		
重篤な副作用		1 (1.5)		0 (0.0)		
副作用による中止		1 (1.5)		0 (0.0)		
臨床検査値の副作用						
		プラセボ n (%)		本剤50mg n (%)		
例数		66		71		
副作用		2 (3.0)		3 (4.2)		
重篤な副作用		1 (1.5)		0 (0.0)		
副作用による中止		1 (1.5)		0 (0.0)		
(2) 全期間 (非盲検期を含む)						
本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現率は 18.3% (24/131 例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時までには 14.5% (19/131 例)、24~40/52 週投与時では 7.6% (10/131 例) であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現率は 9.2% (12/131 例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時までには 5.3% (7/131 例)、24~40/52 週投与時では 3.8% (5/131 例) であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から 40/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 5.3% (7/131 例) であったが、程度は軽度または中等度であり、臨床上問題となるものではなかった。						
臨床症状の副作用						
(P/S : プラセボ12週投与後に本剤40週投与、S/S : 本剤52週投与)						
		P/S <sup>†</sup> +S/S				
例数		131				
		n (%)				
副作用		24 (18.3)				
重篤な副作用		0 (0.0)				
副作用による中止		1 (0.8)				
† 本剤投与40週間のデータ						

	臨床検査値の副作用	
		P/S <sup>†</sup> +S/S
	例数	131
		n (%)
	副作用	12 (9.2)
	重篤な副作用	0 (0.0)
	副作用による中止	0(0.0)
† 本剤投与40週間のデータ		

社内資料（国内第Ⅲ相グリメピリド併用試験）  
Tajima N. et al. : Diabetol. Int., 2 : 32, 2011

### ③第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者を対象としたピオグリタゾン併用試験—<sup>7)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —ピオグリタゾンとの併用試験—
試験デザイン	二重盲検期（12週間）：二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験 非盲検期（40週間）：非盲検、多施設共同、長期投与試験
対象	2型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上</li> <li>・HbA1c値（JDS値）：6.5%以上、10%未満</li> <li>・空腹時血糖値：270 mg/dL以下</li> <li>・同一用法・用量のピオグリタゾン服薬：16週間以上</li> <li>・ピオグリタゾン以外の経口糖尿病薬の未服薬期間：8週間以上</li> </ul>
試験方法	観察期以前のピオグリタゾンの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、ピオグリタゾン以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 二重盲検下において治験薬（本剤50mg錠 又はプラセボ錠）1錠を1日1回朝食前に12週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも非盲検下にて本剤50mg錠1錠を12週投与時の翌日より1日1回朝食前に40週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値（JDS値）が増量の基準値（HbA1c値（JDS値） $\geq 7\%$ 又は 空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ ）に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より100mgに増量する。
目的	食事／運動療法に加えてピオグリタゾン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12週投与時におけるHbA1c値におけるベースラインからの変化量を指標として、ピオグリタゾン併用投与時における本剤の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤50mg 又は100mg（増量時）を1日1回経口投与し、本剤のピオグリタゾン併用投与時における安全性及び忍容性を検討する。
主要評価項目	12週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量
副次評価項目	12週投与時の食後2時間血糖値変化量 12週投与時の空腹時血糖値変化量
結果	<u>主要評価</u> 12週投与時のHbA1c値（JDS値）について、本剤50mg群でベースライン（投与開始時）から有意に低下し（ $p<0.001$ ）、プラセボ群は有意に上昇した（ $p<0.001$ ）。また、本剤50mg群はプラセボ群に対して有意に低下した（ $p<0.001$ ）。

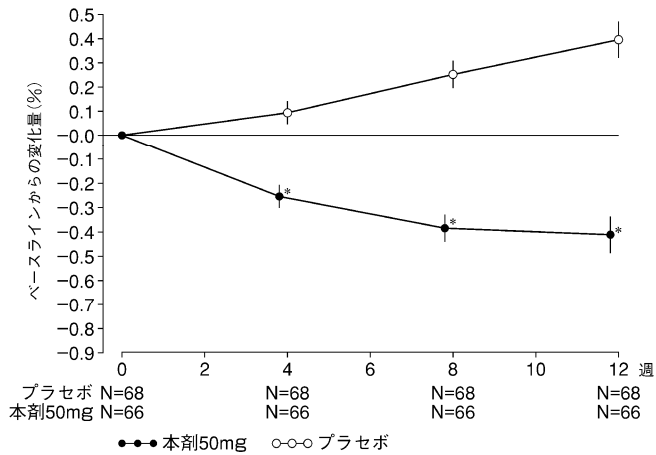
12週投与時のHbA1c値（JDS値：％）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p値
プラセボ	68	7.62 (0.78)	8.03 (1.16)	0.40 (0.72)	0.40 (0.26, 0.53)	<0.001
本剤 50mg	66	7.73 (0.89)	7.34 (1.03)	-0.39 (0.53)	-0.41 (-0.55, -0.27)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50 mg vs. プラセボ	-0.81 (-1.00, -0.61)	<0.001

共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。

投与12週時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移



最小二乗平均値±標準誤差、プラセボとの比較；\* p ≤ 0.01

副次評価

食後2時間血糖値

12週投与時のベースライン（投与開始時）からの食後2時間血糖値の変化量において、本剤50 mg 群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した（p<0.001）。

12週投与時の食後2時間血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p値
プラセボ	67	236.9 (67.4)	242.4 (68.5)	5.5 (45.6)	6.4 (-4.2, 17.1)	0.232
本剤 50mg	63	231.0 (57.8)	189.0 (51.7)	-42.0 (51.2)	-42.7 (-53.7, -31.7)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50 mg vs. プラセボ	-49.2 (-64.5, -33.9)	<0.001

共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。

空腹時血糖値  
12週投与時のベースライン（投与開始時）からの空腹時血糖値の変化量において、本剤50 mg 群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した（ $p<0.001$ ）。

12週投与時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	68	151.3 (34.6)	155.2 (37.7)	4.0 (20.6)	4.4 (-0.3, 9.1)	0.064
本剤50mg	66	146.8 (33.1)	134.8 (27.4)	-12.0 (21.3)	-12.2 (-17.0, -7.5)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50 mg vs. プラセボ	-16.7 (-23.4, -10.0)	<0.001

共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。

副作用

(1) 二重盲検期

二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、両群間に有意差は認めなかった。臨床検査値の副作用発現は、両群とも0例であった。また、低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群で2.9%（2/68例）、本剤50 mg 群で1.5%（1/66例）であり、プラセボとの有意差は認められなかった。

臨床症状の副作用

	プラセボ	本剤50mg
例数	68	66
	n (%)	n (%)
副作用	5 (7.4)	4 (6.1)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

(2) 全期間（非盲検期を含む）

本剤投与開始から40/52週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現率は9.8%（13/133）であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から24週投与時までには5.3%（7/133例）、24～40/52週投与時では4.5%（6/133例）であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から40/52週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現率は3.0%（4/133例）であった。なお、本剤投与開始から24週投与時までには2.3%（3/133例）、24～40/52週投与時では0.8%（1/133例）であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から40/52週投与時における低血糖症の副作用発現率は0.8%（1/133例）であった。

臨床症状の副作用

(P/S：プラセボ12週投与後に本剤40週投与、S/S：本剤52週投与)

	P/S†+S/S
例数	133
	n (%)
副作用	13 (9.8)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	1 (1.5)

† 本剤投与40週間のデータ

	臨床検査値の副作用	
		P/S <sup>†</sup> +S/S
	例数	133
		n (%)
	副作用	4 (3.0)
	重篤な副作用	0 (0.0)
	副作用による中止	1 (1.5)
† 本剤投与40週間のデータ		

社内資料（国内第Ⅲ相ピオグリタゾン併用投与試験）

Kashiwagi A. et al. : J.Diabetes.Invest., 2 : 381, 2011

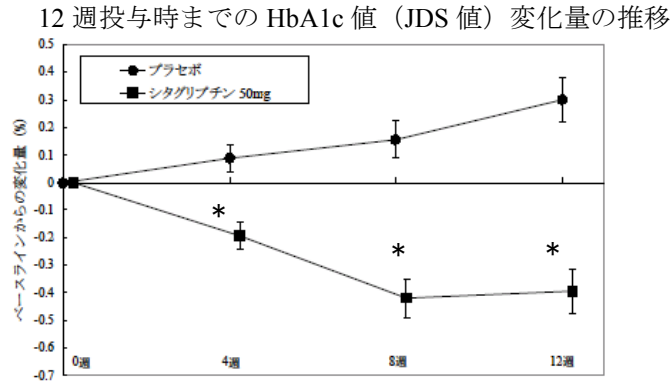
④第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるメトホルミン併用試験—<sup>8)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —メトホルミンとの併用試験—																										
試験デザイン	二重盲検期（12週間）：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験 非盲検期（40週間）：多施設共同、非盲検、長期投与試験																										
対象	2型糖尿病患者																										
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・HbA1c値（JDS値）：6.5%以上、10.0%未満 ・空腹時血糖値：270 mg/dL 以下 ・同一用法・用量（500 mg 以上/日）のメトホルミン服薬：12週間以上 ・メトホルミン以外の経口糖尿病薬の未服薬期間：8週間以上																										
試験方法	観察期以前のメトホルミンの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、治験期間中はメトホルミン以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 二重盲検下において治験薬（本剤50 mg 又はプラセボ）1錠を1日1回朝食前に12週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも非盲検下にて本剤50mg錠1錠を12週投与時の翌日より1日1回朝食前に40週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値（JDS値）が増量の基準値（HbA1c値（JDS値） $\geq$ 7.0%、空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dL）に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より100mgに増量する。																										
目的	食事/運動療法に加えてメトホルミン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12週投与時におけるHbA1c値（JDS値）におけるベースラインからの変化量を指標として、メトホルミン併用投与時における本剤の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回経口投与し、本剤のメトホルミン併用投与時における安全性及び忍容性を検討する。																										
主要評価項目	12週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量																										
副次評価項目	12週投与時の食後2時間血糖値変化量 12週投与時の空腹時血糖値変化量																										
結果	<p>主要評価</p> <p>12週投与時において本剤50 mg 群のHbA1c値はベースライン（投与開始時）から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した（いずれも、<math>p&lt;0.001</math>）。</p> <p>12週投与時のHbA1c値（JDS値：%）変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>71</td> <td>7.93 (0.94)</td> <td>8.06 (1.21)</td> <td>0.12 (0.64)</td> <td>0.30 (0.14, 0.46)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤</td> <td>76</td> <td>7.72</td> <td>7.15</td> <td>-0.58</td> <td>-0.39</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値	プラセボ	71	7.93 (0.94)	8.06 (1.21)	0.12 (0.64)	0.30 (0.14, 0.46)	<0.001	本剤	76	7.72	7.15	-0.58	-0.39	<0.001
投与群	n			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																					
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値																					
プラセボ	71	7.93 (0.94)	8.06 (1.21)	0.12 (0.64)	0.30 (0.14, 0.46)	<0.001																					
本剤	76	7.72	7.15	-0.58	-0.39	<0.001																					

50mg	(0.85)	(0.85)	(0.55)	(-0.56, -0.23)
------	--------	--------	--------	----------------

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50 mg vs. プラセボ	-0.69 (-0.88, -0.51)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。



最小二乗平均値±標準誤差、プラセボとの比較；\* p<0.001

副次評価

12週投与時の食後2時間血糖値のベースライン (投与開始時) からの変化量及び12週投与時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤50 mg 群は有意に低下した (いずれもp<0.001)。

12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値
プラセボ	67	242.2 (69.6)	250.4 (78.0)	8.2 (51.0)	17.8 (4.3, 31.4)	0.010
本剤 50mg	74	233.7 (58.4)	196.9 (54.0)	-36.8 (47.2)	-29.0 (-42.3, -15.7)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50 mg vs. プラセボ	-46.8 (-62.2, -31.5)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値
プラセボ	71	160.3 (41.2)	164.7 (39.2)	4.4 (21.6)	6.5 (0.9, 12.0)	0.024
本剤 50mg	76	149.2 (30.6)	138.5 (27.2)	-10.7 (20.4)	-11.3 (-16.8, -5.8)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50 mg vs. プラセボ	-17.7 (-24.1, -11.4)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

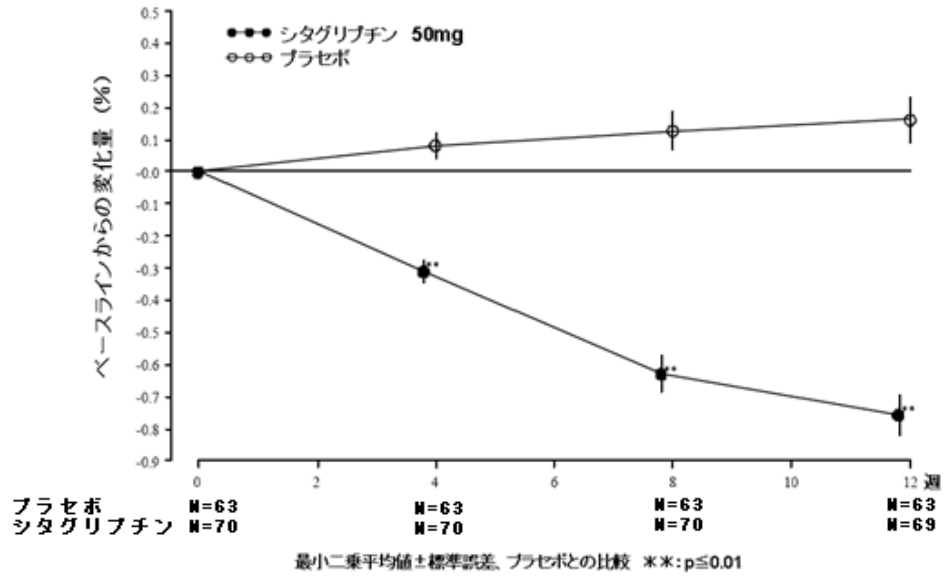
副作用		
(1) 二重盲検期		
二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で6.9% (5/72例)、本剤50 mg 群で1.3% (1/77例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で4.2% (3/72例)、本剤50 mg 群で5.3% (4/76例) であった。臨床症状、臨床検査値ともにプラセボとの有意差は認められなかった。低血糖症の副作用は両群共に認められなかった。		
臨床症状の副作用		
	プラセボ	本剤50mg
例数	72	77
	n (%)	n (%)
副作用	5 (6.9)	1 (1.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査値の副作用		
	プラセボ	本剤50mg
例数	72	76
	n (%)	n (%)
副作用	3 (4.2)	4 (5.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 全期間 (非盲検期を含む)		
本剤投与開始から40/52週投与時までに発現した臨床症状の副作用発現率は4.8% (7/145例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から24週投与時までは2.8% (4/145例)、24~40/52週投与時では2.8% (4/145例) であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から40/52週投与時までに発現した臨床検査値の副作用発現率は6.3% (9/144例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から24週投与時までは5.6% (8/144例)、24~40/52週投与時では1.4% (2/144例) であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から40/52週投与時における低血糖症の副作用発現率は0.7% (1/145例) であった。		
臨床症状の副作用		
(P/S : プラセボ12週投与後に本剤40週投与、S/S : 本剤52週投与)		
	P/S <sup>†</sup> +S/S	
例数	145	
	n (%)	
副作用	7 (4.8)	
重篤な副作用	0 (0.0)	
副作用による中止	2 (1.4)	
† 本剤投与40週間のデータ		
臨床検査値の副作用		
	P/S <sup>†</sup> +S/S	
例数	144	
	n (%)	
副作用	9 (6.3)	
重篤な副作用	0 (0.0)	
副作用による中止	2 (1.4)	
† 本剤投与40週間のデータ		

社内資料 (国内第Ⅲ相メトホルミン併用投与試験)

⑤第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるボグリボース併用試験—<sup>9)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —ボグリボースとの併用試験—																																					
試験デザイン	二重盲検期 (12週間) : 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験 非盲検期 (40週間) : 非盲検、多施設共同、長期投与試験、対照群なし																																					
対象	2型糖尿病患者																																					
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10%未満 ・空腹時血糖値 : 270 mg/dL 以下 ・同一用法・用量のボグリボース服薬 : 12週間以上 ・ボグリボース以外の経口糖尿病薬の未服薬期間 : 8週間以上																																					
試験方法	観察期以前のボグリボースの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、治験期間中はボグリボース以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 本剤50 mg 又はプラセボを二重盲検下で1日1回朝食前に12週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも本剤50 mg 又は100mg (増量時) を非盲検下で1日1回朝食前に40週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値 (JDS値) が増量の基準値 (HbA1c値 (JDS値) $\geq 7.0\%$ 、空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ ) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より100mgに増量する。																																					
目的	食事/運動療法に加えてボグリボース単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12週投与時におけるベースラインからのHbA1c値 (JDS値) 変化量を指標として、本剤50mg1日1回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤50mg1日1回12週間併用投与並びに本剤50mg又は100mg (増量時) 1日1回最大52週間併用投与における安全性及び忍容性を検討する。																																					
主要評価項目	12週投与時のHbA1c値 (JDS値) 変化量																																					
副次評価項目	12週投与時の食後2時間血糖値変化量 12週投与時の空腹時血糖値変化量																																					
結果	<p>主要評価</p> <p>12週投与時において本剤50 mg 群のHbA1c値 (JDS値) はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した (いずれも、<math>p &lt; 0.001</math>)。</p> <p>12週投与時のHbA1c値 (JDS値 : %) 変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>63</td> <td>7.50 (0.84)</td> <td>7.57 (1.00)</td> <td>0.07 (0.64)</td> <td>0.16 (0.02, 0.30)</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>70</td> <td>7.52 (0.75)</td> <td>6.71 (0.73)</td> <td>-0.82 (0.42)</td> <td>-0.76 (-0.88, -0.63)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>投与群間の比較</th> <th>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 50 mg vs. プラセボ</td> <td>-0.92 (-1.09, -0.75)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>経時測定データの解析 (cLDA:Constrained Longitudinal Data Analysis) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値	プラセボ	63	7.50 (0.84)	7.57 (1.00)	0.07 (0.64)	0.16 (0.02, 0.30)	0.021	本剤 50mg	70	7.52 (0.75)	6.71 (0.73)	-0.82 (0.42)	-0.76 (-0.88, -0.63)	<0.001	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値	本剤 50 mg vs. プラセボ	-0.92 (-1.09, -0.75)	<0.001
投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																																		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値																																
プラセボ	63	7.50 (0.84)	7.57 (1.00)	0.07 (0.64)	0.16 (0.02, 0.30)	0.021																																
本剤 50mg	70	7.52 (0.75)	6.71 (0.73)	-0.82 (0.42)	-0.76 (-0.88, -0.63)	<0.001																																
投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値																																				
本剤 50 mg vs. プラセボ	-0.92 (-1.09, -0.75)	<0.001																																				

12週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移



副次評価

12週投与時の食後2時間血糖値のベースライン（投与開始時）からの変化量及び12週投与時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤50 mg 群は有意に低下した（いずれもp<0.001）。

12週投与時の食後2時間血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	63	209.4 (52.4)	210.1 (49.7)	0.7 (38.7)	-4.0 (-13.5, 5.5)	0.407
本剤50mg	70	218.0 (53.2)	164.4 (40.3)	-53.6 (37.9)	-55.3 (-64.2, -46.3)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50 mg vs. プラセボ	-51.3 (-62.3, -40.2)	<0.001

ベースラインからの変化量はcLDAモデルを用いて群間比較を行った。

12週投与時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	63	151.5 (30.6)	153.4 (34.0)	1.9 (22.2)	-0.1 (-6.4, 6.2)	0.969
本剤50mg	70	152.7 (37.1)	131.8 (27.7)	-21.0 (27.1)	-22.6 (-28.5, -16.8)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50 mg vs. プラセボ	-22.5 (-30.0, -15.0)	<0.001

ベースラインからの変化量はcLDAモデルを用いて群間比較を行った。

副作用		
(1) 二重盲検期		
二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で4.8% (3/63例)、本剤50 mg 群で8.6% (6/70例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で1.6% (1/63例)、本剤50 mg 群で1.4% (1/70例) であった。臨床症状、臨床検査値ともにプラセボとの有意差は認められなかった。低血糖症の副作用は本剤50mg群で1例(1.4%)認められた。		
臨床症状の副作用		
	プラセボ	本剤50mg
例数	63	70
	n (%)	n (%)
副作用	3 (4.8)	6 (8.6)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査値の副作用		
	プラセボ	本剤50mg
例数	63	70
	n (%)	n (%)
副作用	1 (1.6)	1 (1.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 全期間 (非盲検期を含む)		
本剤投与開始から40/52週投与時までに発現した臨床症状の副作用発現率は10.5% (14/133例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から24週投与時までは7.5% (10/133例)、24~40/52週投与時では4.5% (6/133例) であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から40/52週投与時までに発現した臨床検査値の副作用発現率は4.5% (6/133例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から24週投与時までは3.8% (5/133例)、24~40/52週投与時では0.8% (1/133例) であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から40/52週投与時における低血糖症の副作用発現率は0.8% (1/133例) であった。		
臨床症状の副作用		
(P/S : プラセボ12週投与後に本剤40週投与、S/S : 本剤52週投与)		
	P/S <sup>†</sup> +S/S	
例数	133	
	n (%)	
副作用	14 (10.5)	
重篤な副作用	0 (0.0)	
副作用による中止	2 (1.5)	
† 本剤投与40週間のデータ		
臨床検査値の副作用		
	P/S <sup>†</sup> +S/S	
例数	133	
	n (%)	
副作用	6 (4.5)	
重篤な副作用	0 (0.0)	
副作用による中止	0 (0.0)	
† 本剤投与40週間のデータ		

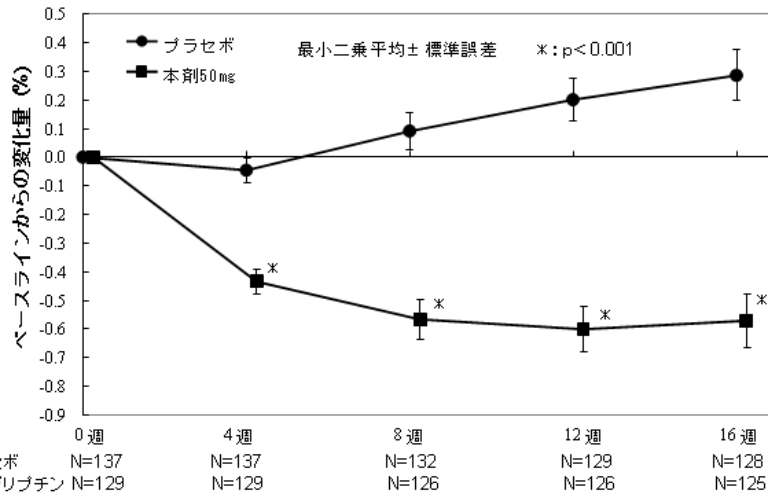
社内資料 (国内第Ⅲ相ボグリボース併用投与試験)

⑥第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるインスリン製剤併用試験—

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —インスリン製剤との併用試験—																																
試験デザイン	二重盲検期（16週間）：二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験 非盲検期（36週間）：非盲検、多施設共同、長期投与試験、対照群なし																																
対象	2型糖尿病患者																																
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上</li> <li>・HbA1c値（JDS値）：7.5%以上、10%未満</li> <li>・空腹時血糖値：126mg/dL以上、220mg/dL以下</li> <li>・空腹時血清C-ペプチド値：0.6ng/mL以上</li> <li>・同一用法・用量（1日投与量8単位以上40単位以下）のインスリン使用：12週間以上</li> <li>・経口糖尿病薬の未服薬期間：12週間以上</li> </ul>																																
試験方法	インスリン製剤は、混合型（速効型又は超速効型のインスリンの含有率が25%又は30%）、中間型、又は持効型のいずれかを単剤で使用し、治験期間を通して変更しないこととした。1日投与量は8単位上40単位以下とし、治験実施計画書に規定しているインスリン製剤の減量基準（低血糖症を防ぐため）、又は増量基準（救済処置）に抵触しない限り、治験期間を通して一定とした。なお、非盲検期では、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるインスリン製剤の投与量の減量又は増量を許容した。 (1)二重盲検期 本剤50mg又はプラセボを二重盲検下で1日1回朝食前に16週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも本剤50mg又は100mg（増量時）を非盲検下で1日1回朝食前に36週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値（JDS値）が増量の基準値（HbA1c値（JDS値） $\geq$ 7.0%、空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dL）に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より100mgに増量する。																																
目的	食事／運動療法に加えてインスリン製剤単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①16週投与時におけるベースラインからのHbA1c値変化量を指標として、本剤50mg1日1回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤50mg1日1回16週間併用投与並びに本剤50mg又は100mg（増量時）1日1回最大52週間併用投与における安全性及び忍容性を検討する。																																
主要評価項目	16週投与時のHbA1c値（JDS値）変化量																																
副次評価項目	16週投与時の食後2時間血糖値変化量 16週投与時の空腹時血糖値変化量																																
結果	<u>主要評価</u> 16週投与時において本剤50mg群のHbA1c値（JDS値）はベースライン（投与開始時）から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した（いずれも、 $p < 0.001$ ）。 16週投与時のHbA1c値（%）変化量 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>16週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>128</td> <td>8.47 (0.64)</td> <td>8.50 (0.90)</td> <td>0.04 (0.67)</td> <td>0.28 (0.11, 0.46)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>125</td> <td>8.45 (0.62)</td> <td>7.66 (0.87)</td> <td>-0.80 (0.71)</td> <td>-0.57 (-0.75, -0.39)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>投与群間の比較</th> <th>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤50mg vs. プラセボ</td> <td>-0.85 (-1.02, -0.69)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> 経時測定データの解析（cLDA:Constrained Longitudinal Data Analysis）モデルを用いて群間	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	16週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値	プラセボ	128	8.47 (0.64)	8.50 (0.90)	0.04 (0.67)	0.28 (0.11, 0.46)	0.001	本剤 50mg	125	8.45 (0.62)	7.66 (0.87)	-0.80 (0.71)	-0.57 (-0.75, -0.39)	<0.001	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値	本剤50mg vs. プラセボ	-0.85 (-1.02, -0.69)	<0.001
投与群	n			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																											
		投与開始時	16週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値																											
プラセボ	128	8.47 (0.64)	8.50 (0.90)	0.04 (0.67)	0.28 (0.11, 0.46)	0.001																											
本剤 50mg	125	8.45 (0.62)	7.66 (0.87)	-0.80 (0.71)	-0.57 (-0.75, -0.39)	<0.001																											
投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値																															
本剤50mg vs. プラセボ	-0.85 (-1.02, -0.69)	<0.001																															

比較等を行った。

16週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移



副次評価

16週投与時の食後2時間血糖値のベースライン（投与開始時）からの変化量及び16週投与時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤50 mg 群は有意に低下した（各々p<0.001、p=0.007）。

16週投与時の食後2時間血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	16週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	126	262.9 (54.4)	264.5 (61.3)	1.5 (60.8)	16.5 (2.2, 30.8)	0.024
本剤50mg	125	257.2 (54.1)	220.9 (57.6)	-36.3 (55.1)	-23.4 (-38.2, -8.7)	0.002

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50mg vs. プラセボ	-39.9 (-52.6, -27.2)	<0.001

ベースラインからの変化量はcLDAモデルを用いて群間比較を行った。

16投与時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	16週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	128	163.3 (35.5)	167.2 (37.4)	3.9 (42.4)	10.6 (0.9, 20.3)	0.033
本剤50mg	125	165.2 (31.1)	157.1 (34.4)	-8.1 (36.6)	-0.8 (-10.8, 9.2)	0.878

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50mg vs. プラセボ	-11.4 (-19.7, -3.1)	0.007

ベースラインからの変化量はcLDAモデルを用いて群間比較を行った。

副作用

(1) 二重盲検期

二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で11.7% (16/137例)、本剤50 mg 群で16.3% (21/129例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で0.7% (1/137例)、本剤50 mg 群で2.3% (3/129例) であった。低血糖症の副作用はプラセボ群で6.6% (9/137例)、本剤50mg群で11.6%(15/129例)認められた。

臨床症状の副作用

	プラセボ	本剤50mg
例数	137	129
	n (%)	n (%)
副作用	16 (11.7)	21 (16.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

臨床検査値の副作用

	プラセボ	本剤50mg
例数	137	129
	n (%)	n (%)
副作用	1 (0.7)	3 (2.3)

(2) 全期間 (非盲検期を含む)

本剤投与開始から36/52週投与時まで発現した臨床症状の副作用発現率は27.5% (71/258例) であった。本剤投与開始から36/52週投与時まで発現した臨床検査値の副作用発現率は2.7% (7/258例) であった。また、本剤投与開始から36/52週投与時における低血糖症の副作用発現率は17.4% (45/258例) であった。

臨床症状の副作用

(P/S : プラセボ16週投与後に本剤36週投与、S/S : 本剤52週投与)

	P/S <sup>†</sup> +S/S
例数	258
	n (%)
副作用	71 (27.5)
重篤な副作用	4 (1.6)

† 本剤投与36週間のデータ

臨床検査値の副作用

	P/S <sup>†</sup> +S/S
例数	258
	n (%)
副作用	7 (2.7)

† 本剤投与36週間のデータ

社内資料 (国内第Ⅲ相インスリン製剤併用投与試験)

3) 安全性試験 <sup>5)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —長期投与試験—																																											
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験																																											
対象	2型糖尿病患者																																											
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・HbA1c値（JDS値）：6.5%以上、10%未満 ・空腹時血糖値：270 mg/dL 以下																																											
試験方法	非盲検下にて本剤50mgを1日1回朝食前に52週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値（JDS値）が以下に示す増量の基準値（HbA1c値（JDS値） $\geq$ 7%、空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dL）に達し、かつ安全性に問題がない場合は次回規定来院時より本剤50mgから100mgへ増量する。治験期間中を通じて他の糖尿病治療薬等は併用禁止。																																											
目的	食事／運動療法を実施中にも関わらず、十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。 主要目的 本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回経口投与し、治療期52週間後までの本剤の安全性を検討する。																																											
主要評価項目	52週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量、52週投与時までの食後2時間血糖値変化量、52週投与時までの空腹時血糖値変化量																																											
結果	有効性	<p>本剤52週投与時において、HbA1c値、食後2時間血糖値および空腹時血糖値はいずれもベースライン（投与開始時）から有意（<math>p &lt; 0.001</math>）に低下した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">実測値</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th></th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>95%信頼区間</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HbA1c値 (JDS値) (%)</td> <td rowspan="2">138</td> <td>ベースライン</td> <td>7.38 (0.61)</td> <td rowspan="2">-0.70 (0.55)</td> <td rowspan="2">(-0.79, -0.61)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>52週時</td> <td>6.68 (0.51)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">食後2時間 血糖値 (mg/dL)</td> <td rowspan="2">137</td> <td>ベースライン</td> <td>220.4 (53.5)</td> <td rowspan="2">-45.1 (49.3)</td> <td rowspan="2">(-53.5, -36.8)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>52週時</td> <td>175.3 (44.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">空腹時 血糖値 (mg/dL)</td> <td rowspan="2">138</td> <td>ベースライン</td> <td>135.4 (21.0)</td> <td rowspan="2">-8.5 (18.5)</td> <td rowspan="2">(-11.6, -5.4)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>52週時</td> <td>126.9 (18.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>対応のあるt検定により投与前後の比較を行った。            52週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移</p> <p>投与前後の比較を対応のあるt検定により行った。平均値±標準誤差、ベースラインとの比較；*<math>p &lt; 0.001</math></p>					n	実測値		ベースラインからの変化量				平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	95%信頼区間	p値	HbA1c値 (JDS値) (%)	138	ベースライン	7.38 (0.61)	-0.70 (0.55)	(-0.79, -0.61)	<0.001	52週時	6.68 (0.51)	食後2時間 血糖値 (mg/dL)	137	ベースライン	220.4 (53.5)	-45.1 (49.3)	(-53.5, -36.8)	<0.001	52週時	175.3 (44.3)	空腹時 血糖値 (mg/dL)	138	ベースライン	135.4 (21.0)	-8.5 (18.5)	(-11.6, -5.4)	<0.001	52週時	126.9 (18.9)
	n	実測値		ベースラインからの変化量																																								
			平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	95%信頼区間	p値																																						
HbA1c値 (JDS値) (%)	138	ベースライン	7.38 (0.61)	-0.70 (0.55)	(-0.79, -0.61)	<0.001																																						
		52週時	6.68 (0.51)																																									
食後2時間 血糖値 (mg/dL)	137	ベースライン	220.4 (53.5)	-45.1 (49.3)	(-53.5, -36.8)	<0.001																																						
		52週時	175.3 (44.3)																																									
空腹時 血糖値 (mg/dL)	138	ベースライン	135.4 (21.0)	-8.5 (18.5)	(-11.6, -5.4)	<0.001																																						
		52週時	126.9 (18.9)																																									

安全性	<p>本剤投与開始から52週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現率は10.2% (18/177例)であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から28週投与時までには7.9% (14/177例)、28～52週投与時では2.8% (5/177例)であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から52週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現率は2.3% (4/176例)であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から28週投与時までには1.1% (2/176例)、28～52週投与時では1.1% (2/176例)であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から52週投与時における低血糖症の副作用発現率は0.6% (1/177例)であったが、程度は軽度であり、臨床上問題となるものではなかった。</p> <p>臨床症状の副作用</p> <table border="1" data-bbox="386 566 957 777"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>18 (10.2)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床検査値の副作用</p> <table border="1" data-bbox="386 844 957 1055"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>176</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>4 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table>		本剤 n (%)	例数	177	副作用	18 (10.2)	重篤な副作用	1 (0.6)	副作用による中止	1 (0.6)		本剤 n (%)	例数	176	副作用	4 (2.3)	重篤な副作用	0 (0.0)	副作用による中止	0 (0.0)
	本剤 n (%)																				
例数	177																				
副作用	18 (10.2)																				
重篤な副作用	1 (0.6)																				
副作用による中止	1 (0.6)																				
	本剤 n (%)																				
例数	176																				
副作用	4 (2.3)																				
重篤な副作用	0 (0.0)																				
副作用による中止	0 (0.0)																				

社内資料（国内第Ⅲ相長期投与試験）  
Odawara M. et al. : Diabetol. Int., 2 : 94, 2011

#### 4) 患者・病態別試験（外国人データ）<sup>15)</sup>

試験名	腎機能障害を合併した2型糖尿病患者におけるプラセボ対照比較試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検
対象	慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18歳以上</li> <li>・ HbA1c値：6.5%以上、10%以下（インスリン単独療法をうけていない場合）</li> <li>・ HbA1c値：7.5%以上、10%以下、空腹時血糖値&gt;130mg/dL（インスリン単独療法をうけている場合）</li> </ul>
試験方法	(1)第A相（12週間） 二重盲検下において本剤又はプラセボを1日1回12週間投与する。中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～<50mL/min）には本剤50mg/日又はプラセボを投与する。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min）及び末期腎機能障害患者（透析治療中）には本剤25mg/日又はプラセボを投与する。規定の目標血糖値に達しなかった患者は、スルホニル尿素薬又はインスリンによるレスキュー薬を投与することとした。 (2) 第B相（42週間） 第A相にて本剤投与群に割り付けられた患者は本剤を引き続き投与する。第B相における本剤の投与量は第A相と同様とする。第A相にてプラセボ投与群に割り付けられた患者はグリピジドを投与する。グリピジドの用量は5mg/日を1日1回とし最大20mg/日まで増量できることとし、また担当医師の判断により2.5mg/日を投与することも可能とした。規定の目標血糖値に達しなかった患者は、スルホニル尿素薬又はインスリンによるレスキュー薬を投与することとした。
目的	主要目的 慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者において本剤12週間投与の安全性および忍容性を評価する。 副次目的 慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者において本剤54週間投与の安全性および忍容性を評価する。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血糖・脂質（HbA1c値、空腹時血糖値 等）</li> <li>・ 安全性</li> </ul>

<p>結果</p>	<p><u>(1) 第A相</u>  本剤群ではベースライン（投与開始時）に比べてHbA1c値、空腹時血糖値ともに有意な低下が認められたが、プラセボ群では認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">12週投与時における変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">投与群</th> <th style="width: 45%;">HbA1c (%) (95%信頼区間)</th> <th style="width: 30%;">空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td style="text-align: center;">-0.59 (-0.76, -0.42)</td> <td style="text-align: center;">-25.5 (-38.2, -12.8)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-0.18 (-0.44, 0.08)</td> <td style="text-align: center;">-3.0 (-15.7, 9.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">プラセボとの差</td> </tr> <tr> <td>本剤 vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-0.41 (-0.71, -0.11)</td> <td style="text-align: center;">-22.5 (-40.1, -4.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く  共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。</p> <p><u>(2) 第B相</u>  第B相では有効性の仮説の設定をしなかったため、検定及びp値の算出は行わなかった。</p> <p style="text-align: center;">54週投与時における変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">投与群</th> <th style="width: 45%;">HbA1c (%) (95%信頼区間)</th> <th style="width: 30%;">空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td style="text-align: center;">-0.66 (-0.91, -0.41)</td> <td style="text-align: center;">-17.3 (-32.3, -2.2)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ/グリピジド</td> <td style="text-align: center;">-0.96 (-1.59, -0.34)</td> <td style="text-align: center;">-23.6 (-46.7, -0.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く</p>	投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)	本剤	-0.59 (-0.76, -0.42)	-25.5 (-38.2, -12.8)	プラセボ	-0.18 (-0.44, 0.08)	-3.0 (-15.7, 9.6)	プラセボとの差			本剤 vs プラセボ	-0.41 (-0.71, -0.11)	-22.5 (-40.1, -4.9)	投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)	本剤	-0.66 (-0.91, -0.41)	-17.3 (-32.3, -2.2)	プラセボ/グリピジド	-0.96 (-1.59, -0.34)	-23.6 (-46.7, -0.7)												
投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)																																			
本剤	-0.59 (-0.76, -0.42)	-25.5 (-38.2, -12.8)																																			
プラセボ	-0.18 (-0.44, 0.08)	-3.0 (-15.7, 9.6)																																			
プラセボとの差																																					
本剤 vs プラセボ	-0.41 (-0.71, -0.11)	-22.5 (-40.1, -4.9)																																			
投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)																																			
本剤	-0.66 (-0.91, -0.41)	-17.3 (-32.3, -2.2)																																			
プラセボ/グリピジド	-0.96 (-1.59, -0.34)	-23.6 (-46.7, -0.7)																																			
<p>安全性</p>	<p><u>副作用</u></p> <p><u>(1) 第A相</u>  シタグリプチンの忍容性は全般的に良好であった。シタグリプチン群では、臨床症状の副作用発現率がプラセボ群よりやや高かったが、特定の有害事象が高頻度に発現したためではなく、低い頻度で発現した異なる種類の有害事象のためと考えられた。低血糖症の発現率は低く、プラセボ群とシタグリプチン群の間に有意差は認められなかった。</p> <p>臨床症状の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="width: 33%;">本剤</th> <th style="width: 33%;">プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">65</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">n (%)</td> <td style="text-align: center;">n (%)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">8 (12.3)</td> <td style="text-align: center;">1 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">1 (1.5)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">1 (1.5)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く</p> <p>臨床検査値の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="width: 33%;">本剤</th> <th style="width: 33%;">プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">65</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">n (%)</td> <td style="text-align: center;">n (%)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">1 (1.5)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く</p>		本剤	プラセボ	例数	65	26		n (%)	n (%)	副作用	8 (12.3)	1 (3.8)	重篤な副作用	1 (1.5)	0 (0.0)	副作用による中止	1 (1.5)	0 (0.0)		本剤	プラセボ	例数	65	26		n (%)	n (%)	副作用	1 (1.5)	0 (0.0)	重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)
	本剤	プラセボ																																			
例数	65	26																																			
	n (%)	n (%)																																			
副作用	8 (12.3)	1 (3.8)																																			
重篤な副作用	1 (1.5)	0 (0.0)																																			
副作用による中止	1 (1.5)	0 (0.0)																																			
	本剤	プラセボ																																			
例数	65	26																																			
	n (%)	n (%)																																			
副作用	1 (1.5)	0 (0.0)																																			
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)																																			
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)																																			

(2) 全期間 (第B相を含む)		
臨床症状の副作用		
	本剤	プラセボ/グリピジド
例数	65	26
	n (%)	n (%)
副作用	8 (12.3)	5 (19.2)
重篤な副作用	1 (1.5)	0 (0.0)
副作用による中止	1 (1.5)	0 (0.0)
臨床検査値の副作用		
	本剤	プラセボ
例数	65	26
	n (%)	n (%)
副作用	2 (3.1)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

Chan, J.C.N.et al. : Diabetes Obes. Metab, 10:545, 2008

注) 「血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者」への投与は禁忌である。

本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして50mg1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回であるが、中等度腎機能障害のある患者に投与する際は、添付文書の<用法・用量に関連する使用上の注意>の記載を目安に用量調節すること。

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

特定使用成績調査を実施中。

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

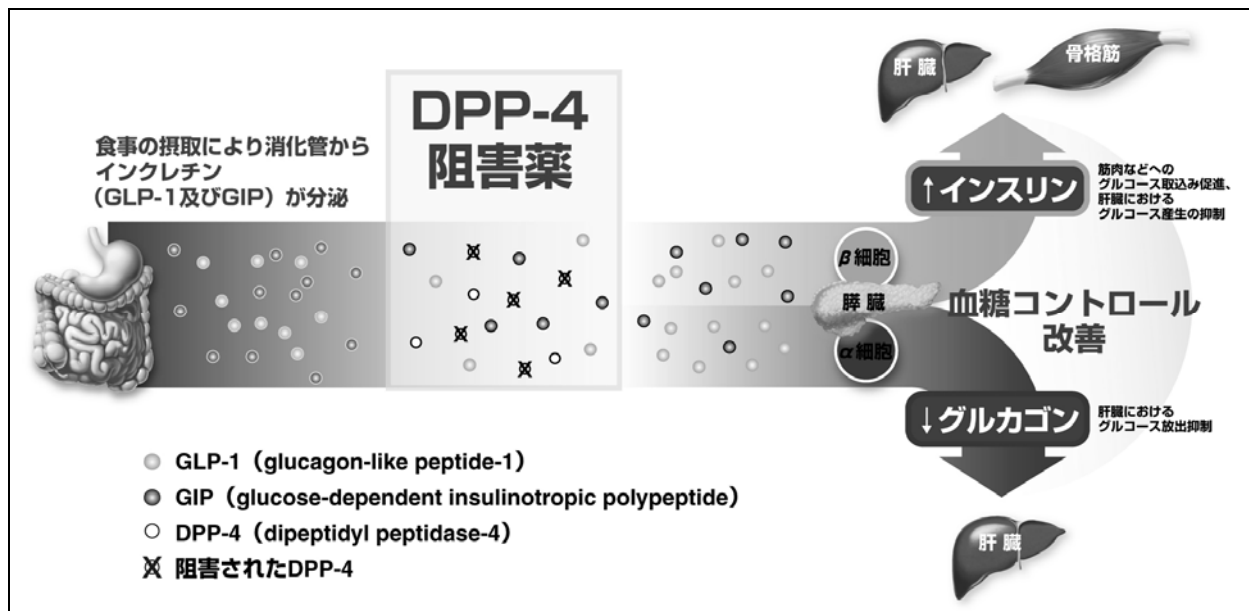
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

DPP-4 阻害剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>16)~19)</sup>

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンであり、血糖値依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン濃度を低下させる作用を有する。本品は、DPP-4のペプチダーゼ活性を阻害することにより、インクレチンの DPP-4による分解を抑制し、活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖コントロールを改善する。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) DPP-4 阻害作用 (*in vitro* 試験)

シタグリプチンのヒト組換えDPP-4に対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は17.9±7.4 nMであり、解離定数(Ki)は8.9 nMであった。CACO-2細胞抽出物中の膜結合型DPP-4、並びにヒト、マウス、ラット及びイヌ血清由来のDPP-4等、種々の動物由来のDPP-4に対するシタグリプチンの阻害活性も評価した。細胞抽出物や血清由来の酵素に対するシタグリプチンの結合阻害が、単一酵素への結合阻害と一致することから、これらの活性の大部分はDPP-4によるものであると示唆された。一方、DPP-8に対するIC<sub>50</sub>は48000 nM、QPP、DPP-9、PEP及びAPPに対するシタグリプチンのIC<sub>50</sub>は>100000 nMであり、シタグリプチンはDPP-4に対して高い選択性を有していることが示された。<sup>19)</sup>

QPP : quiescent cell proline dipeptidase

PEP : prolyl endopeptidase

APP : aminopeptidase P

種々の酵素源由来のDPP-4に対するシタグリプチンの親和性

由来	IC <sub>50</sub> , nM	標準偏差 (実験回数)
ヒト組換え型	17.9	7.4 (9)
ヒト血清	12.9	0.6 (3)
CACO-2 細胞抽出物	20.3	1.2 (3)
ラット血清	52.4	6.2 (3)
マウス血清	69.3	7.0 (3)
イヌ血清	16.3	4.2 (3)

プロリン特異的酵素に対するシタグリプチンの活性

プロリン特異的酵素	IC <sub>50</sub> ; nM (実験回数)
DPP-8	48000 ± 20000 (4)
DPP-9	>100000 (3)
QPP	>100000 (3)
APP	>100000 (2)
PEP	>100000 (2)
プロリダーゼ	>100000 (3)

## 2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

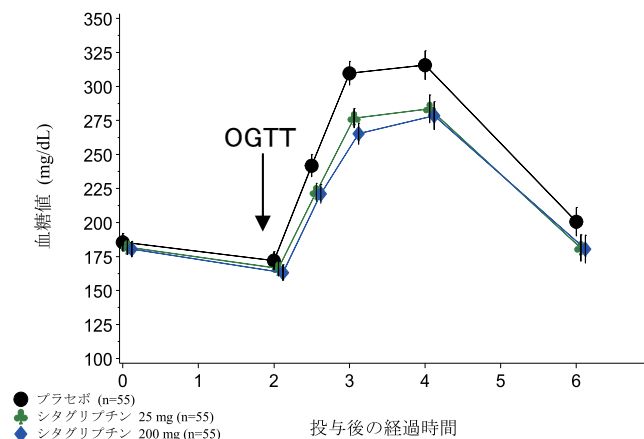
### ① 臨床薬理試験（外国人データ）

非日本人2型糖尿病患者（58例）を対象に、本剤25 mg、200 mg またはプラセボを空腹時に単回経口投与し、投与2時間後に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を実施した。本剤群において経口ブドウ糖負荷後の増加血糖AUC<sub>0-240 min</sub>において有意な低下がみられた（ $p < 0.001$ ）が、25 mg と200 mg の間で有意差はなかった。また、本剤は、経口ブドウ糖負荷時の血漿中DPP-4活性を80%以上阻害し、活性型GLP-1濃度および活性型GIP濃度を約2倍増加させ、血中インスリン及び血中C-ペプチド濃度を有意に増加させた（ $p < 0.001$ ）。一方、血中グルカゴン濃度は有意に低下した（ $p = 0.020$ ）。<sup>18)</sup>

日本人2型糖尿病患者については、「V. 治療に関する項目」参照。

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして50mg 1日1回であり、最大投与100mg 1日1回である。

(a) 非日本人2型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、投与2時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の血糖値（mg/dL）



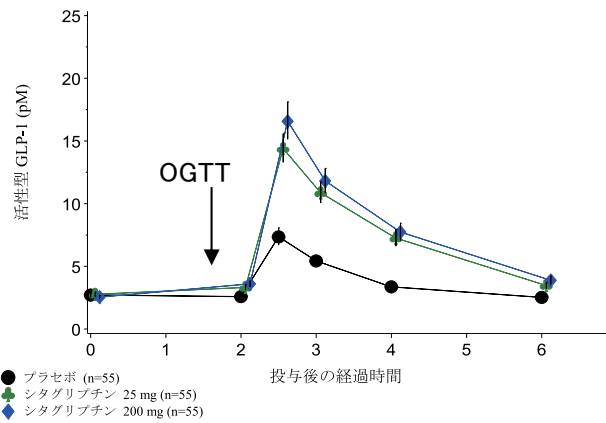
(幾何平均値 ± 標準誤差)

非日本人2型糖尿病患者に本剤又はプラセボを単回経口投与し、  
投与2時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の増加血糖AUC<sub>0-240 min</sub> (mg·hr/dL)

投与群	n	幾何平均値	被験者間の標準偏差	最小二乗幾何平均値†
プラセボ	55	363.5	148.5	368.1
本剤25mg	55	283.2	135.5	286.6
本剤200mg	55	270.0	178.6	272.5
投与群間の比較		GMR ‡ (95%信頼区間)		p値
本剤25 mg vs. プラセボ		0.78 (0.71, 0.85)		<0.001
本剤200 mg vs. プラセボ		0.74 (0.68, 0.81)		<0.001
本剤200 mg vs. 本剤25 mg		0.95 (0.87, 1.04)		0.260

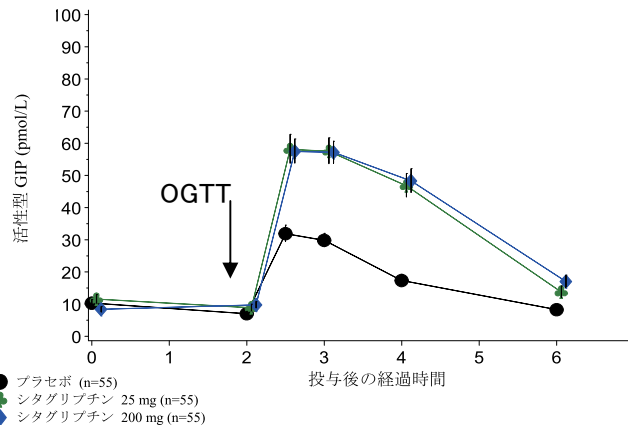
† : ANOVA モデルを用い、対数尺度から逆変換された最小二乗平均値  
‡ : 最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比

(b) 非日本人2型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、  
投与2時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の活性型GLP-1濃度



(幾何平均値±標準誤差)

(c) 非日本人2型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、  
投与2時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の活性型GIP濃度



(幾何平均値±標準誤差)

非日本人2型糖尿病患者に本剤又はプラセボを単回経口投与し、投与2時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後のインスリンAUC<sub>0-120 min</sub>およびグルカゴンAUC<sub>0-120 min</sub>

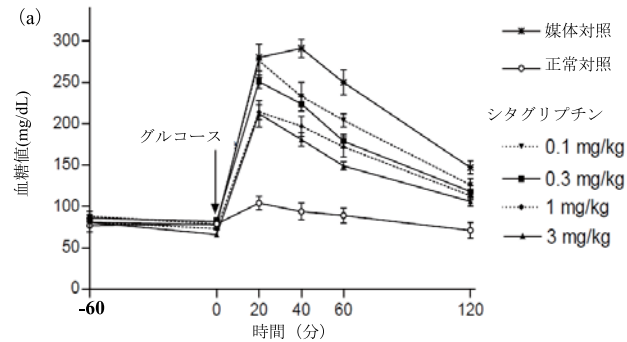
投与群	最小二乗幾何平均値	
	インスリンAUC <sub>0-120 min</sub> ( $\mu$ IU · hr/mL)	グルカゴンAUC <sub>0-120 min</sub> (pg · hr/mL)
プラセボ	38.0	139.5
本剤25mg	46.3	129.3
本剤200mg	46.1	120.1
投与群間の比較	GMR ‡ (95%信頼区間)	
	インスリン	グルカゴン
本剤25 mg vs. プラセボ	1.22 (1.12, 1.33)**	0.93 (0.87, 0.99)*
本剤200 mg vs. プラセボ	1.21 (1.11, 1.32)**	0.86 (0.81, 0.92)**
本剤200 mg vs. 本剤25 mg	0.99 (0.91, 1.08)	0.93 (0.87, 0.99)*
n=54-55、**p $\leq$ 0.001、*p<0.05、‡ : 最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比		

② 正常マウスにおけるシタグリプチン単回投与による効果

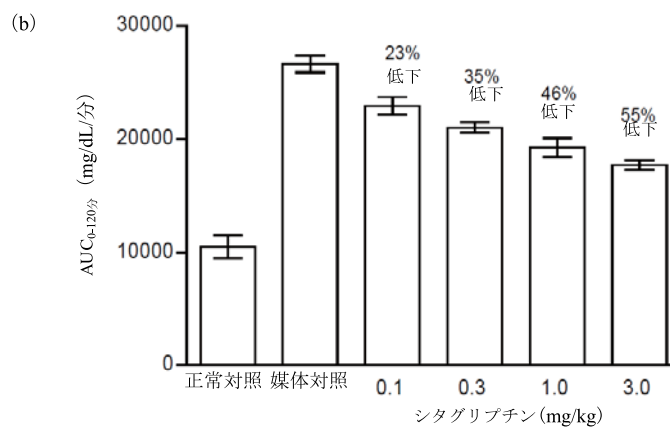
正常マウスの経口ブドウ糖負荷モデル (OGTT モデル) を用いて、グルコースを負荷した後の血糖値変動に対するシタグリプチンの効果を検討した。シタグリプチンは、用量に応じてグルコース負荷による血糖値上昇を抑制し、1 mg/kg 及び 3 mg/kg で、それぞれ 46%及び 55%抑制した。<sup>17)</sup>

経口ブドウ糖負荷を行った正常マウス (C57BL/6N) におけるシタグリプチンの効果

(a) 正常マウスの耐糖能に対するシタグリプチンの効果



(b) 正常マウスの血糖 AUC に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差 (n=7)

カラム上の数値は、媒体対照に対する血糖AUC の低下率 (%) を示す

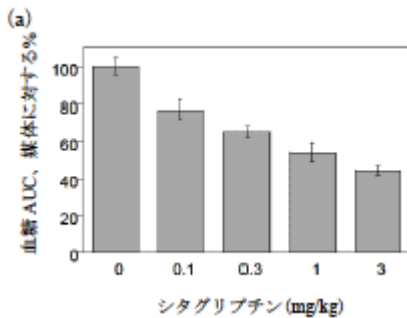
実験方法：一晩絶食させた正常マウス (系統：C57BL/6N) に、媒体 (0.25%メチルセルロース溶液) 又はシタグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間 (t=0) に血糖値を測定し、その後グルコース (5 g/kg; 10 mL/kg) を経口負荷した。また、媒体投与後、グルコース負荷の代わりに同量の水を負荷した群を正常対照群とした。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出するとともに、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率 (%) を算出した。

### ③ 経口ブドウ糖負荷試験におけるシタグリプチンの薬力学的評価

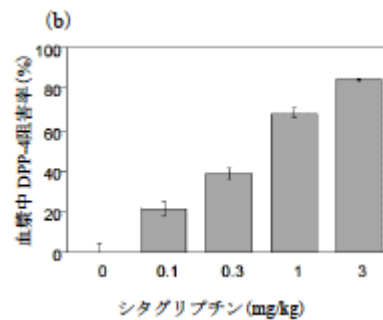
正常マウスにおける薬力学試験として、経口ブドウ糖負荷による血糖値上昇に対するシタグリプチンの用量に応じた抑制作用と、血漿中DPP-4の阻害活性及びGLP-1の血中濃度変化と相関について検討した。シタグリプチンは、用量に応じて血漿中DPP-4活性を阻害し、血漿中活性型GLP-1濃度を上昇させた。また、シタグリプチンの血漿中濃度は投与量に比例した。血糖値上昇抑制の最大効果が認められる3 mg/kg では、血漿中DPP-4活性は約80%阻害され、血漿中活性型GLP-1濃度は約3倍上昇した。<sup>17)</sup>

経口ブドウ糖負荷を行った正常マウスにおけるシタグリプチンの薬力学的評価

(a) シタグリプチン経口投与の血糖AUC に対する影響

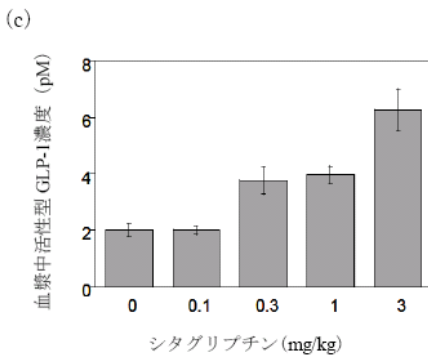


(b) シタグリプチン経口投与の血漿中DPP-4阻害に対する影響



(c) シタグリプチン経口投与の

血漿中活性型GLP-1に対する影響



(d) 0.1、0.3、1及び3 mg/kg シタグリプチン経口投与後の

血漿中薬物濃度

用量 (mg/kg)	シタグリプチン (nM)
0.1	19
0.3	52
1	190
3	600

平均値±標準誤差 (n=20~28匹/群)

血糖AUC(a)は、投与後0~120分まで測定した。その他の測定 (DPP-4阻害、活性型GLP-1、血漿中シタグリプチン濃度) については、グルコース投与後20分に採取したサンプルで実施した。

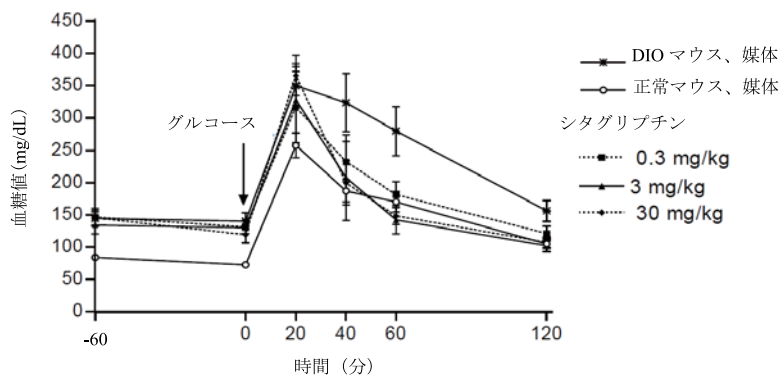
実験方法：一晩絶食させたマウス（系統：C57BL/6N）に、媒体（0.25%メチルセルロース溶液）又はシタグリプチンを経口投与した。投与後1時間（t=0）に血糖値を測定し、その後グルコース（5 g/kg；10 mL/kg）の経口負荷を行った。なお、媒体投与後、グルコースの代わりに水を投与した群を正常対照群とした。グルコース負荷後20分に尾部より採血し、血糖値を測定した。その直後に心臓穿刺により血液を採取し、DPP-4阻害活性、活性型GLP-1及び血漿中シタグリプチン濃度を測定した。

④ **Diet-induced obesity (DIO) マウスにおけるシタグリプチン単回投与の効果**

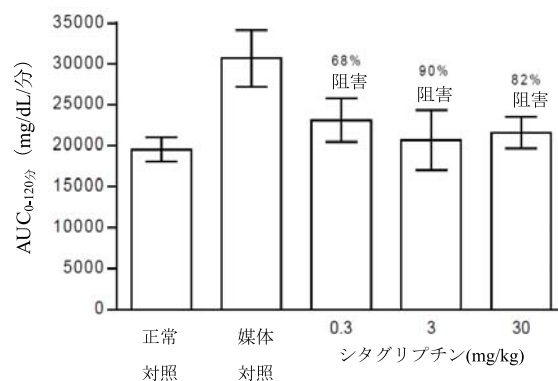
高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (Diet-Induced Obesity mouse ; DIO マウス) を用いて、経口ブドウ糖負荷後の血糖値上昇に対するシタグリプチンの作用を検討した。媒体を投与した正常マウスと比較し、媒体を投与したDIO マウスでは、グルコース負荷後に顕著な血糖値上昇が認められた。シタグリプチン投与群では、いずれの投与量でもグルコース負荷による血糖値の上昇が顕著に抑制され、シタグリプチンの最大効果は3 mg/kgの投与量で得られた。<sup>17)</sup>

経口ブドウ糖負荷を行ったDIO マウスに対するシタグリプチンの効果

(a) 経口ブドウ糖負荷を行ったDIO マウスに対するシタグリプチンの効果



(b) 経口ブドウ糖負荷を行ったDIO マウスにおける血糖AUC に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差 (n=7~8)

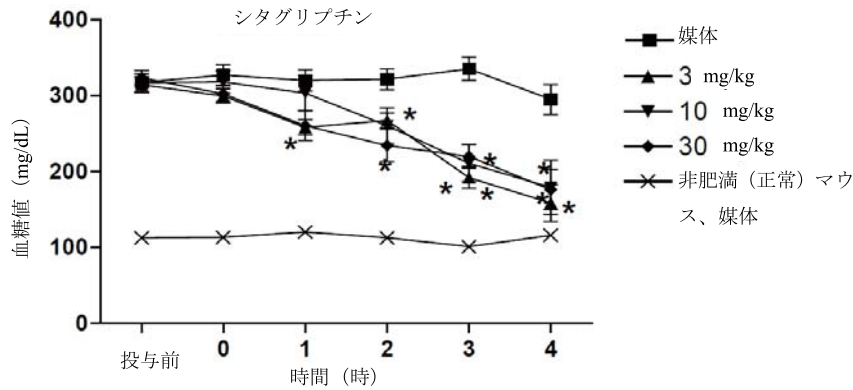
カラム上の数値は、媒体対照と比較した場合の血糖AUC の阻害率(%)を示す。

実験方法： 5 週齢から約 7 ヶ月齢まで高脂肪食を給餌した雄 C57BL/6N マウスを DIO マウスとし、また同齢まで通常食を給餌した C57BL/6N マウスを正常マウスとして試験に用いた。一晩絶食後、DIO マウスに媒体 (0.25%メチルセルロース溶液) 又はシタグリプチンを経口投与し、正常マウスには媒体のみを投与した。投与後 1 時間 (t=0) に血糖値を測定し、その後グルコース (2 g/kg ; 10 mL/kg) を経口負荷した。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出し、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率 (%) を求めた。

⑤ db/db マウスにおけるシタグリプチン単回投与の効果

インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/db マウスを用い、シタグリプチンの血糖低下作用を検討した。シタグリプチンは、3、10及び30 mg/kg のいずれにおいてもdb/db マウスの血糖値を投与前値から有意に低下させ、投与後4時間の血糖値は、いずれの投与量においても正常マウスの血糖値と同レベルにまで正常化させた。また、投与後4時間の血糖低下作用は3 mg/kg で最大となり、投与前値の76%の低下を示した。<sup>19)</sup>

db/db マウスの血糖値に対するシタグリプチン単回経口投与の効果



平均値±標準誤差 (n=7~8)、\*: P<0.05 (Student のt 検定)  
投与後、図に示した各時点で血糖値を測定した。

実験方法: db/db マウスに、媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) 又はシタグリプチンを経口投与した。経時的に血糖値を測定し、各採血ポイントの血糖値について、媒体対照群とシタグリプチン投与群間で Student の t 検定を実施し、有意水準は p<0.05 とした。

⑥ 膵β細胞に対するシタグリプチンの作用

高脂肪食負荷した STZ 誘発糖尿病モデル動物 (ICR マウス) において、シタグリプチン投与によって、膵β細胞数および膵臓のインスリン含有量が増加した。<sup>20)</sup>

(3) 作用発現時間・持続時間

非日本人2型糖尿病患者に本剤25 mg、200 mgあるいはプラセボを単回経口投与し、投与2時間後に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施したところ、プラセボ群と比較し、本剤群において経口ブドウ糖負荷後の増加血糖AUC<sub>0-240 min</sub> の有意な低下が認められた (p<0.001)。<sup>18)</sup>

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (2). 2). ①臨床薬理試験」参照)

また、日本人健康成人男性に、本剤 5~400 mg あるいはプラセボを単回経口投与し、血漿中 DPP-4 阻害率を検討したところ、本剤 50 mg 以上の用量で、プラセボに対する投与後 12 時間の血漿中 DPP-4 活性の重み付き平均阻害率 (WAI) は 80%以上を示し、本剤 100 mg 以上の用量で、プラセボに対する投与後 24 時間の血漿中 DPP-4 活性の WAI は 80%以上を示した。<sup>11)</sup>

日本人健康成人男性に、本剤50mg単回投与24時間後の血漿中DPP-4活性阻害率は92%であった。<sup>12)</sup>

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして50mg 1日1回であり、最大投与100mg 1日1回である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度（外国人データ）

経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）実施後のおおむね最大の血糖低下作用は、血漿中薬物濃度（トラフ）の約 100 nM 以上、血漿中 DPP-4 活性の阻害率の約 80%以上、及び活性型 GLP-1 と GIP 濃度の約 2 倍以上の上昇とおおむね関連していることが示唆された。<sup>18)</sup>

#### (2) 最高血中濃度到達時間

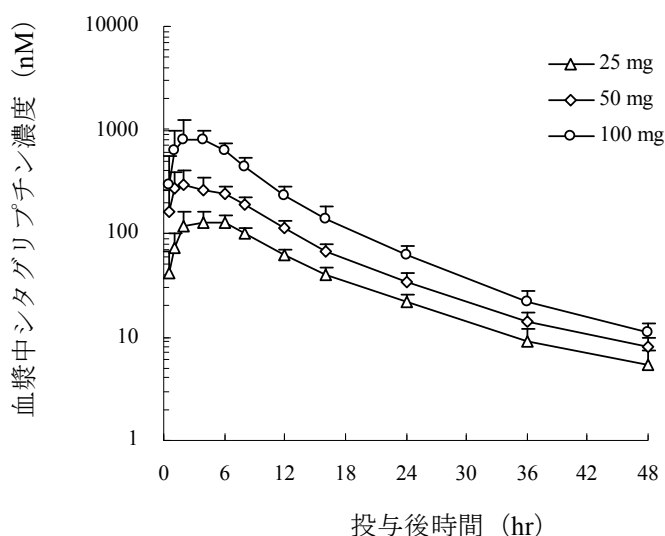
健康成人に、シタグリプチン 25～100 mg を空腹時単回経口投与した場合、投与後 2～5 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。<sup>11)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健常成人

##### ① 単回投与

健康成人男性に、シタグリプチン 25～100 mg を空腹時単回経口投与した場合、シタグリプチンは速やかに吸収され、投与後 2～5 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は 9.6～11.6 時間であった。シタグリプチンの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は用量にほぼ比例して増加した。<sup>11)</sup>



健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移  
(平均±標準偏差、n = 6)

健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

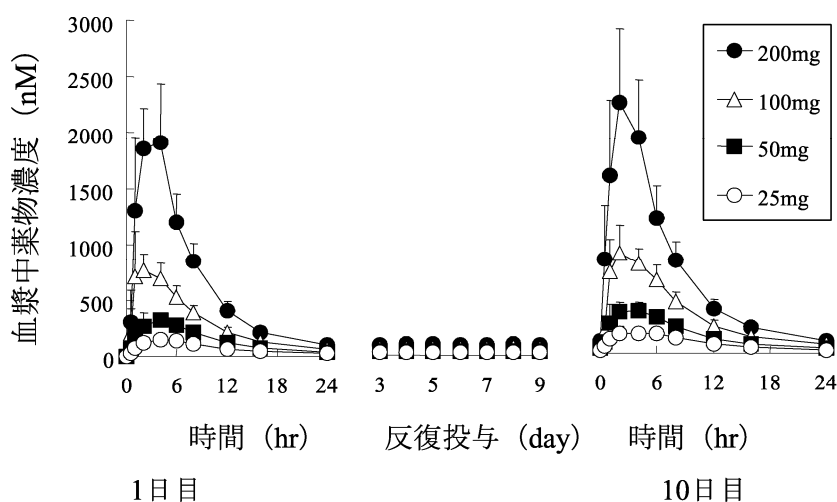
用量	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	Cmax (nM)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n = 6、平均 ± 標準偏差

Tmax：中央値（最小値、最大値）

## ② 反復投与

健康成人男性に、シタグリプチン 25~200mg を 1 日 1 回あるいは 50mg を 1 日 2 回、10 日間反復経口投与した際の血漿中濃度を検討した。1 日 1 回投与および 1 日 2 回反復投与のいずれにおいても、血漿中シタグリプチンのトラフ濃度は、反復投与 2 日目までに定常状態に達した。各用量 1 日 1 回投与での  $AUC_{0-24\text{ hr}}$  の累積係数（投与 10 日目／投与 1 日目）は 1.03~1.19、1 日 2 回投与における  $AUC_{0-12\text{ hr}}$  の累積係数（投与 10 日目／単回投与）は 1.57 であった。反復経口投与時における血漿中薬物濃度は単回投与データより予測される範囲内であり、蓄積性はほとんど認められなかった。<sup>12)</sup>



日本人健康成人男性にシタグリプチンを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のシタグリプチンの平均血漿中濃度の推移（平均±標準偏差、n=8）

日本人健康成人男性にシタグリプチンを反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（n=8）

パラメータ	25 mg 1 日 1 回 (n=8)	50 mg 1 日 1 回 (n=8)	100 mg 1 日 1 回 (n=8)	200 mg 1 日 1 回 (n=8)	50 mg 1 日 2 回 (n=8)
$AUC_{0-\tau}$ ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	2.12	3.92	7.87	15.90	4.44
$C_{\text{max}}$ (nM)	196	401	888	2259	643
$C_{\tau}$ (nM)	28.79	43.18	71.70	104.46	169.75
$T_{\text{max}}$ (hr)	3.00	4.00	2.00	2.00	1.50
$t_{1/2}$ (hr)	10.88	12.42	11.99	10.82	12.56
$fe_{0-\tau}$	0.742	0.770	0.721	0.709	0.809
$Cl_R$ (mL/min)	354.7	394.9	372.5	361.9	369.5
$AUC_{0-\tau}^{SS} / AUC_{0-\tau}^{SD}$	1.19	1.14	1.10	1.03	1.57
$AUC_{0-\tau}^{SS} / AUC_{0-\infty}^{SD}$	0.98	1.01	1.02	0.97	1.04
$C_{\text{max}}^{SS} / C_{\text{max}}^{SD}$	1.20	1.13	1.00	1.04	1.66
$C_{\tau}^{SS} / C_{\tau}^{SD}$	1.07	1.10	1.19	1.09	1.42
蓄積 $t_{1/2}$ (hr)	8.23	7.67	6.23	7.22	7.87

$AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、 $C_{\tau}$ 、 $Cl_R$  は幾何平均値、 $T_{\text{max}}$  は中央値、 $t_{1/2}$  は調和平均値、 $fe_{0-\tau}$  は算術平均値で表示。  
 $fe_{0-\tau}$  : 尿中排泄率、 $Cl_R$  : 腎クリアランス  
 $AUC_{0-\tau}$ =1日1回投与の場合： $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、1日2回投与の場合： $AUC_{0-12\text{ hr}}$   
 $fe_{0-\tau}$ =1日1回投与の場合： $fe_{0-24\text{ hr}}$ 、1日2回投与の場合： $fe_{0-12\text{ hr}}$   
 $C_{\tau}$ =1日1回投与の場合： $C_{24\text{ hr}}$ 、1日2回投与の場合： $C_{12\text{ hr}}$   
SS=定常状態（投与10日目）、SD=単回投与（1日1回投与の場合：1日目、1日2回投与の場合：単回投与）

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして 50mg1 日 1 回であり、最大投与量は 100mg1 日 1 回である。

## 2) 高齢男女／成人女性／肥満成人男性（外国人データ）

年齢65～80歳の健康男性（高齢男性）8例、年齢65～80歳の健康女性（高齢女性）8例、年齢18～45歳の健康女性（成人女性）6例、年齢18～45歳の健康な肥満成人男性（肥満男性、BMI 30～40 kg/m<sup>2</sup>）8例に一晚絶食後にシタグリプチン50 mgを単回経口投与した。高齢者では成人と比べてAUC<sub>0-∞</sub>およびCmaxがそれぞれ31%、23%高く、腎クリアランス（Cl<sub>R</sub>）および未変化体の尿中排泄率（f<sub>e,0-∞</sub>）がわずかに低かった。女性のCmaxは男性に比べて約46%高かったが、AUC<sub>0-∞</sub>と他のパラメータは同程度であった。肥満成人男性では非肥満成人男性に比べてAUC<sub>0-∞</sub>が約23%低く、未変化体のf<sub>e,0-∞</sub>もわずかに低かったが、他のパラメータは同程度であった。以上の比較において認められた薬物動態の差異は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。<sup>21)</sup>

健康成人男女、高齢男女及び肥満成人男性にシタグリプチン 50mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	高齢女性 (n=8)	高齢男性 (n=8)	成人女性 (n=6)	成人男性 <sup>§</sup> (n=6)	女性 (併合) (n=14)	男性 (併合) (n=14)	高齢者 (併合) (n=16)	成人 (併合) (n=12)	肥満 男性 (n=8)
AUC <sub>0-∞</sub> (μM・hr)	5.90	5.56	4.54	4.23	5.17	4.85	5.73	4.38	3.28
Cmax (nM)	573	379	449	320	507	348	466	379	291
Tmax (hr)	2	3.5	3.5	6	3	4.5	3	4.5	3
t <sub>1/2</sub> (hr)	12.6	14.0	12.5	11.7	12.6	12.9	13.3	12.1	11.3
f <sub>e,0-∞</sub>	0.743	0.725	0.808	0.808	0.775	0.766	0.734	0.808	0.689
Cl <sub>R</sub> (mL/min)	256	266	363	390	305	322	261	376	427

AUC<sub>0-∞</sub>、Cmax、Cl<sub>R</sub>は最小二乗幾何平均値、t<sub>1/2</sub>は調和平均値、f<sub>e,0-∞</sub>は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の算術平均値、Tmaxは中央値で表示。  
§：非日本人健康成人男性における用量漸増、単回投与試験（P001）のデータ

## 3) 腎機能障害患者（外国人データ）

シタグリプチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者の AUC<sub>0-∞</sub>は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後 4 時間から 3～4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5%が除去された。<sup>22)</sup> なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

腎機能障害別のシタグリプチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の腎 機能障害 (n=6)	中等度の腎 機能障害 (n=6)	重度の腎 機能障害 (n=6)	血液透析の 必要な患者 (n=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (μM・hr) 平均の比 <sup>§</sup>	4.40±0.832 <sup>††</sup>	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06
Cmax (nM) 平均の比 <sup>§</sup>	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
T <sub>1/2</sub> (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18
腎クリアラ ンス(mL/分) 平均の比 <sup>§</sup>	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均±標準偏差

腎機能の程度 [クレアチニンクリアランス (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)]：正常 (>80)、軽度 (50～80)、中等度 (30～50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者

§：平均の比＝正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比

††：本剤1.5～600mg単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した

#### 4) 肝機能障害患者（外国人データ）

シタグリプチン 100mg を単回経口投与した場合、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）では、シタグリプチンの平均  $AUC_{0-\infty}$  及び平均  $C_{max}$  は、健康成人に比べてそれぞれ約 21% 及び 13% 増加した。<sup>23)</sup> 重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 9 超）での臨床経験はない。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

健康成人に、シタグリプチン 50mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて  $C_{max}$  は 37% 増加したが、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $T_{max}$  に差はなかった。<sup>24)</sup>

健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu M \cdot hr$ )	$C_{max}$ (nM)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時	4.08 ± 0.52	366 ± 93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2 ± 1.7
食後	3.99 ± 0.64	500 ± 154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3 ± 1.8

n = 12、平均 ± 標準偏差、 $T_{max}$  : 中央値（最小値、最大値）

##### 2) 併用薬の影響

###### ① ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリプチン 50mg 1 日 1 回（朝食直前）およびボグリボース 0.3mg 1 日 3 回（毎食直前）を 3 日間併用反復経口投与した場合、ボグリボースはシタグリプチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2 型糖尿病患者にシタグリプチン 100mg 1 日 1 回（朝食直前）及びボグリボース 0.2mg 1 日 3 回（毎食直前）を 3 日間併用反復経口投与した場合、シタグリプチンの  $AUC_{0-24hr}$  及び  $C_{max}$  はシタグリプチン単独投与と比べて低下した（それぞれ 17% 及び 34%）が、シタグリプチンの用量調節は必要ないと考えられた。<sup>25)</sup>

###### ② ジゴキシンの併用（外国人データ）

健康成人にシタグリプチン 100mg とジゴキシシン 0.25mg を 10 日間併用投与した場合、ジゴキシシンの  $AUC_{0-24hr}$  及び  $C_{max}$  はわずかに上昇した（それぞれ 11% 及び 18%）。<sup>26)</sup>

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」参照

###### ③ シクロスポリンとの併用（外国人データ）

健康成人にシタグリプチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリプチンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  はそれぞれ 29% 及び 68% 上昇した。 $AUC_{0-\infty}$  の GMR（シタグリプチン + シクロスポリン A / シタグリプチン）の 90% 信頼区間は臨床的許容範囲（0.50, 2.00）内であったことから、シタグリプチン併用投与による  $C_{max}$  の軽度の増加は臨床的には意味がないと考えられた。また、シクロスポリン A により、シタグリプチンの腎クリアランス ( $Cl_R$ ) は低下しなかった。<sup>27)</sup>

###### ④ メトホルミンとの併用（外国人データ）

2 型糖尿病患者にシタグリプチン 50mg 1 日 2 回とメトホルミン 1,000mg 1 日 2 回を併用投与した場合、シタグリプチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。<sup>28)</sup> このデータから、シタグリプチンは有機カチオントランスポーター（OCT）を阻害しないと考えられた。

⑤ **その他の薬剤との併用（外国人データ）**

ロシグリタゾン<sup>29)</sup>、グリベンクラミド<sup>30)</sup>、シンバスタチン<sup>31)</sup>、ワルファリン<sup>32)</sup>及び経口避妊薬（ノルエチステロン／エチニルエストラジオール）<sup>33)</sup>との薬物相互作用試験データから、シタグリプチン 200mg 1日1回は CYP3A4、2C8 及び 2C9 を阻害しないと考えられた。

(6) **母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因**

母集団薬物動態解析の結果、腎機能が臨床的に意味のある共変量として検出され、その他、年齢、性別、人種、体重及び2型糖尿病などの因子は、臨床的に意味のある共変量ではなかった。<sup>34)</sup>

**2. 薬物速度論的パラメータ**

(1) **コンパートメントモデル（外国人データ）**

海外における第II相用量設定試験の2試験（P010及びP014）及び第I相臨床試験の14試験（P001～P008、P012、P013、P017、P027、P029及びP033）の血漿中濃度－時間データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。シタグリプチン投与及び血漿中濃度測定の間方に関して資料作成がなされている合計885例を本解析の対象とした。20～200 mgの投与量範囲における経口投与後の血漿中薬物濃度は、2コンパートメントの線形薬物動態モデルで適切に説明できた。<sup>34)</sup>

（参考：ラット）

薬物動態パラメータは、血漿中濃度－時間曲線のデータを用いノンコンパートメントモデル解析により適切に算出した。<sup>35)</sup>

(2) **吸収速度定数**

該当資料なし

(3) **バイオアベイラビリティ（外国人データ）**

健康成人に、シタグリプチン 100 mg を単回経口投与した時の絶対バイオアベイラビリティは約87%であった。<sup>36)</sup>

(4) **消失速度定数**

該当資料なし

(5) **クリアランス**

健康成人にシタグリプチン 25～100mg を単回経口投与した場合、腎クリアランスは 397～464 mL/min であった。<sup>11)</sup>

(6) **分布容積（外国人データ）**

健康成人（8例）にシタグリプチン 100 mg 静脈内投与後のシタグリプチンの定常状態の分布容積は 198L であった。<sup>37)</sup>

(7) **血漿蛋白結合率（海外データ）**

<sup>3</sup>H-シタグリプチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率を超遠心法により検討した結果、血漿タンパク結合率は、0.02～200  $\mu$ M の血漿中濃度範囲において大きく変動せず、約38%であった。<sup>38)</sup>

### 3. 吸収（外国人データ）

<sup>111</sup>インジウム標識したシタグリプチン 50mg を含む Enterion<sup>TM</sup> カプセルを健康成人男子（8 例）に経口投与した場合の小腸下部放出後のシタグリプチン AUC<sub>0-∞</sub>は胃内放出後による AUC<sub>0-∞</sub>の約 96%であり、結腸放出後のシタグリプチン AUC<sub>0-∞</sub>は約 75%であった。したがって、シタグリプチンは胃内放出と比較して、小腸下部あるいは結腸からの放出においても良好に吸収されることが明らかとなっている。<sup>39)</sup>

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（参考：ラット）

ラットに <sup>14</sup>C-シタグリプチン 5 mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 8 時間までの各組織／血漿放射能濃度比は、肝臓（22.0～30.7）、腎臓（14.7～28.0）、膀胱（3.98～10.1）、肺（6.35～11.7）、副腎（5.50～7.34）及び膵臓（4.54～8.75）で高い値を示したのに対し、脳（0.08～0.10）で低い値を示した。<sup>40)</sup>

「VII. 薬物動態に関する項目 4. (5) その他の組織への移行性」参照

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（参考：ラット）

妊娠 6～20 日まで 250 及び 1000 mg/kg/day の用量でシタグリプチンを反復経口投与し、妊娠 20 日に母動物及び胎児血漿中の未変化体濃度を測定した。投与後 2 及び 24 時間におけるラット胎児の平均血漿中濃度は、両用量ともに母動物血漿中濃度のそれぞれ約 45 及び約 80% であった。この結果から、シタグリプチンはラットの胎盤を通過することが明らかになった。<sup>41)</sup>

（参考：ウサギ）

妊娠 7～20 日まで 125 mg/kg/day の用量でシタグリプチンを反復経口投与し、妊娠 20 日に測定した母動物及び胎児血漿中の未変化体濃度を測定した。投与後 2 及び 24 時間におけるウサギ胎児の平均血漿中濃度は投与後 2 及び 24 時間の時点で、母動物血漿中濃度のそれぞれ約 66 及び約 30% であった。この結果から、シタグリプチンはウサギの胎盤を通過することが明らかになった。<sup>41)</sup>

#### (3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

（参考：ラット）

シタグリプチン（250 又は 1000 mg/kg）を妊娠 6 日から授乳 14 日まで反復経口投与し、授乳 14 日に母動物血漿中及び乳汁中の未変化体濃度を測定した。250 mg/kg/day 投与におけるシタグリプチンの平均血漿中及び乳汁中濃度は、それぞれ 14.8 及び 60.9 μM であり、1000 mg/kg/day 投与では、それぞれ 33.5 及び 136 μM であった。検討した 2 用量とも、乳汁中のシタグリプチン濃度は母体血漿中濃度に比べ約 4 倍高かった。これらの結果から、授乳中のラットにおいて、シタグリプチンが体循環系より乳汁中に移行することが示された。<sup>42)</sup>

(4) **髄液への移行性**

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -シタグリプチンを  $5\text{ mg/kg}$  で単回経口投与したときの最高放射能濃度は、血液、血漿のほか、ほとんどの組織で投与後 1 時間に認められた。投与後 1 時間に高い放射能濃度を示した組織は、肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎及び膀胱であった。投与後 8 時間では、肝臓、腎臓、肺及び腸でのみ  $1\ \mu\text{g eq./g}$  を超える組織中濃度を示した。投与後 24 時間には、肝臓と腎臓以外のすべての組織で、放射能濃度は  $0.2\ \mu\text{g eq./g}$  以下となった。投与後 8 時間までの各組織／血漿放射能濃度比は、肝臓、腎臓、膀胱、肺、副腎及び脾臓で高い値を示し、脳、脂肪及び眼で低い値を示した。<sup>40)</sup>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -シタグリプチンを 5 mg/kg で経口投与したときの各組織中放射能濃度

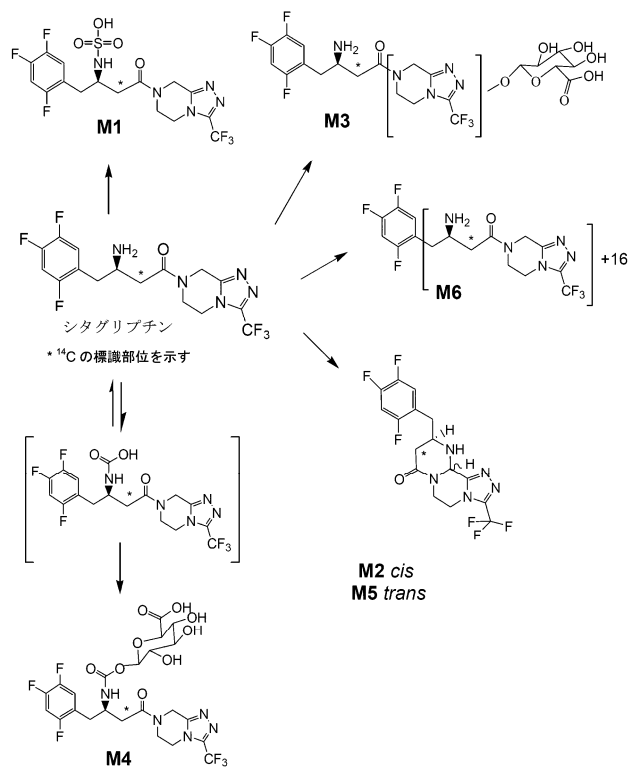
組織	シタグリプチン放射能当量 ( $\mu\text{g eq./g}$ 組織) <sup>a</sup>				
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
副腎	1.75 ± 0.86	2.43 ± 0.38	1.87 ± 0.24	0.62 ± 0.08	0.05 ± 0.01
血液	0.32 ± 0.09	0.36 ± 0.08	0.33 ± 0.05	0.10 ± 0.01	0.01 ± 0.00
骨	0.29 ± 0.13	0.39 ± 0.05	0.33 ± 0.09	0.11 ± 0.00	0.01 ± 0.00
骨髄	0.58 ± 0.29	0.74 ± 0.18	0.59 ± 0.08	0.22 ± 0.02	0.02 ± 0.01
脳	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼 (両眼)	0.12 ± 0.06	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00
脂肪 (生殖器)	0.22 ± 0.09	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.16	0.10 ± 0.03	0.01 ± 0.00
心臓	0.83 ± 0.23	1.00 ± 0.22	0.83 ± 0.16	0.23 ± 0.03	0.02 ± 0.01
腎臓	5.04 ± 0.71	5.37 ± 1.06	4.42 ± 0.59	2.72 ± 0.09	1.10 ± 0.11
大腸 (盲腸含む)	1.05 ± 0.50	1.36 ± 0.21	7.59 ± 4.41	5.56 ± 1.32	0.17 ± 0.06
大腸内容物/洗液	0.07 ± 0.04	0.09 ± 0.02	4.16 ± 2.29	20.20 ± 6.10	0.21 ± 0.09
肝臓	8.31 ± 1.65	8.09 ± 0.56	6.67 ± 1.18	2.99 ± 0.20	0.91 ± 0.10
肺	1.95 ± 0.57	2.64 ± 0.48	2.73 ± 0.37	1.13 ± 0.13	0.12 ± 0.01
リンパ節 (腸間膜)	1.00 ± 0.46	1.17 ± 0.24	0.94 ± 0.21	0.24 ± 0.02	0.03 ± 0.01
筋肉 (大腿)	0.36 ± 0.24	0.68 ± 0.21	0.66 ± 0.07	0.18 ± 0.02	0.01 ± 0.00
膵臓	2.52 ± 0.75	2.50 ± 0.30	1.73 ± 0.36	0.45 ± 0.08	0.04 ± 0.01
前立腺	1.07 ± 0.66	1.41 ± 0.14	2.90 ± 1.77	0.56 ± 0.19	0.03 ± 0.01
血漿	0.31 ± 0.09	0.33 ± 0.06	0.30 ± 0.05	0.10 ± 0.01	0.01 ± 0.00
唾液腺	1.49 ± 0.81	1.93 ± 0.59	1.50 ± 0.35	0.53 ± 0.09	0.04 ± 0.01
皮膚 (非色素性)	0.35 ± 0.19	0.56 ± 0.12	0.51 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.03 ± 0.00
小腸	35.60 ± 4.80	31.70 ± 2.40	18.90 ± 5.90	1.68 ± 0.25	0.07 ± 0.01
小腸内容物/洗液	29.70 ± 8.20	21.00 ± 4.40	12.70 ± 5.00	1.58 ± 0.38	0.05 ± 0.01
脾臓	1.03 ± 0.32	1.23 ± 0.20	0.98 ± 0.19	0.38 ± 0.02	0.06 ± 0.00
胃	23.00 ± 17.10	5.45 ± 3.68	1.47 ± 0.17	0.30 ± 0.07	0.03 ± 0.01
胃内容物/洗液	4.57 ± 3.28	2.29 ± 2.78	0.04 ± 0.02	0.06 ± 0.07	0.00 ± 0.00
精巣	0.09 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.05 ± 0.01
胸腺	0.45 ± 0.25	0.85 ± 0.23	0.93 ± 0.09	0.35 ± 0.04	0.04 ± 0.01
甲状腺	1.04 ± 0.44	1.19 ± 0.17	0.85 ± 0.20	0.18 ± 0.15	0.01 ± 0.02
膀胱	1.26 ± 0.75	1.72 ± 0.68	2.42 ± 1.20	0.96 ± 0.43	0.03 ± 0.02

a: 数値は平均±標準偏差 (各時点でn=3)

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)

健康男性被験者 6 例に  $^{14}\text{C}$ -シタグリプチン 83.04 mg (193.16  $\mu\text{Ci}$ ) を経口投与したとき、ヒト血漿中に検出される放射性成分は、主として未変化体であり、投与後 1~18 時間まで血漿中放射能の 78~90% を占めた。また、6 種の代謝物 (M1、M2、M3、M4、M5 及び M6) が微量で検出され、それぞれ血漿中放射能の 1% 未満~7% を占めた。また、尿中及び糞中放射能の未変化体はそれぞれ約 85 及び 79% を占めた。尿中に回収された未変化体以外の放射能は、血漿中に検出された 6 種の代謝物と同様であり、いずれも総放射能の 4% 以下であった。糞中の代謝物組成は、尿中及び血漿中のそれと類似したが、グルクロン酸抱合体 (M3 及び M4) は糞中に検出されなかった。<sup>43)</sup>



ヒトにおける  $^{14}\text{C}$ -シタグリプチンの主要代謝経路

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。 $^{14}\text{C}$ -シタグリプチンを NADPH 産生系下で、雌雄のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト由来の肝ミクロソームと 1 時間インキュベートした結果、代謝された未変化体は 13%以下であった。同様に、 $^{14}\text{C}$ -シタグリプチンをラット、イヌ及びヒトの肝細胞と 4 時間インキュベートした結果、代謝された未変化体は 15%未満であった。

組換え CYP 分子種 (CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) とシタグリプチンをインキュベートした結果、CYP3A4 に代謝活性が示され、CYP2C8 にも弱いながら代謝活性が認められた。CYP3A4 はシタグリプチンの酸化的代謝物 (M2、M5 及び M6) の生成に関与する主要な CYP 分子種であり、CYP2C8 は M2 及び M5 の生成に部分的に関与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種 (7 種) に対する、シタグリプチンの可逆的阻害作用を検討したところ、すべての CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対するシタグリプチンの  $\text{IC}_{50}$  は、 $100 \mu\text{M}$  より高値を示した。

初代培養ヒト肝細胞を用いて、シタグリプチンによる CYP3A4 mRNA の発現量及び酵素活性誘導作用について検討した結果、シタグリプチンは CYP3A4 を誘導しないことが示唆された。  
44)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

M1、M2 及び M5 はシタグリプチンと比較して、DPP-4 阻害活性がそれぞれ約 1/300、1/1000 及び 1/1000 であることが示されている (シタグリプチンの  $\text{IC}_{50} = 18\text{nM}$  に対し、それぞれ約  $5 \mu\text{M}$ 、 $>20 \mu\text{M}$  及び  $>20 \mu\text{M}$ )。なお、M3、M4 および M6 の DPP-4 阻害活性を評価していないが、これらの代謝物の血漿中濃度は未変化体に比べて低く、臨床的に意味のある影響

を及ぼすことはないと考えられる。<sup>45)</sup> (「VII. 薬物動態に関する項目 5. (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)」参照)

(5) **活性代謝物の速度論的パラメータ**

該当資料なし

**6. 排泄**

(1) **排泄部位及び経路**

主として尿中に排泄される。シタグリプチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。シタグリプチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質である。

*In vitro* 試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3 を介するシタグリプチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。<sup>46)</sup> 臨床薬物相互作用試験では、シクロスポリンによりシタグリプチンの腎クリアランスは低下しなかった。<sup>27)</sup> (「VII. 薬物動態に関する項目 1. (5). 2). ③シクロスポリンとの併用 (外国人データ) 参照)

一方、*in vitro* 試験で、シタグリプチンは500  $\mu$ M までの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3 を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC<sub>50</sub>: 160  $\mu$ M)。<sup>47)</sup>

(2) **排泄率**

健康成人にシタグリプチン 25~100mg を単回経口投与した場合、シタグリプチンの79~88% (推測値) が尿中に未変化体として排泄された。<sup>11)</sup>

(参考：外国人データ)

健康成人 (外国人) に<sup>14</sup>C-シタグリプチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約13%が糞中に、約87%が尿中に排泄された。投与したシタグリプチンの約79%が未変化体として尿中に排泄されたことから、シタグリプチンの主要排泄経路は、尿中排泄であることが示された。経口投与した放射能の約16%が、シタグリプチンの代謝物として尿及び糞中に回収されたことから、代謝がシタグリプチンの消失に寄与する割合は低いことが示された。<sup>43)</sup>

(3) **排泄速度**

該当資料なし

**7. 透析等による除去率**

(1) **腹膜透析**

該当資料なし

(2) **血液透析**

投与後4時間あるいは48時間から3~4時間血液透析することにより、投与量の13.5%あるいは3.5%が透析液中に除去された。<sup>22)</sup>

(3) **直接血液灌流**

該当資料なし

---

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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を投与すべきでない。〕
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）〕
- (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。〕

（解説）

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリンによる速やかな治療が必須となるため、本剤を投与しないこと。
- (3) 外国人の腎機能障害患者を対象に、本剤50mg単回投与時の薬物動態を検討した試験において、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min未満）では、AUCがそれぞれ約3.8倍及び約4.5倍上昇した。本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害の程度に応じて血中濃度が上昇するため、「血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者」への投与は、安全を考慮して禁忌とした。
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者は、インスリン注射による血糖管理が適しているため、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（解説）

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 中等度腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 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
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者
  - 5) 高齢者
- (4) 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）〕

(解説)

- (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、中等度腎機能障害を合併する患者では本剤の血中濃度が上昇するため、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載した用量を目安にして、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 国内の臨床試験において、最も多くみられた副作用は低血糖症4.0%（63/1,581例）であった。本剤の単独療法における低血糖症の副作用発現率は、いずれの試験においてもプラセボ群と同程度であった。国内で実施されたインスリン製剤、グリメピリド（スルホニルウレア剤）、ピオグリタゾン（チアゾリジン系薬剤）、メトホルミン（ビグアナイド系薬剤）又はボグリボース（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤）との併用試験における52週間までの低血糖症の副作用発現率は、それぞれ17.4%、5.3%、0.8%、0.7%、0.8%であった。他の糖尿病用薬との併用により低血糖症が発現する可能性があることから、他の糖尿病用薬を投与中の患者には慎重に投与すること。  
市販後において、本剤とインスリン製剤又は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、インスリン製剤との併用試験において、インスリン製剤との併用時に低血糖症の発現率が17.4%と高い傾向が認められたことから、特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤を投与中の患者には慎重に投与すること。
- (3) 糖尿病治療において、これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として記載した。
- (4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こすおそれがあるため、これらの患者には慎重に投与すること。なお、腸閉塞の初期症状、処置方法については「重大な副作用」の項を参照すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア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、インスリン製剤又はスルホニルウレア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」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

- (5) 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、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。
- (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「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〕
- (7) 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」、「その他の副作用」の項参照〕
- (8) 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。
- (9) 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1 アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。

(解説)

- (1) 低血糖症発現時に対する基本的な注意事項として、本剤を投与する場合には、患者に対し低血糖症状やその対処方法について十分説明するよう記載した。低血糖症の症状としてはふらつき、冷汗、動悸、振戦、いらいら感等を認めるが、このような症状があらわれた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。市販後において、本剤とインスリン製剤又は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。また、インスリン製剤との併用試験において、インスリン製剤との併用時に低血糖症の発現率が17.4%と高い傾向が認められている。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤併用による低血糖のリスクを軽減するため、本剤とこれらの薬剤を併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討し投与すること。
- (2) 経口血糖降下剤、インスリン製剤共通の注意事項である。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準を参照すること。
- (3) 2型糖尿病の治療においては、まず食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、血糖がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要があることから記載した。
- (4) 本剤を投与中には、血糖を定期的に検査するなど経過を十分観察すると共に、一定期間使用しても食後血糖に対して十分な効果が得られない場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮するよう注意事項を記載した。
- (5) 経口血糖降下剤の投与継続中に、十分な血糖コントロールが得られ、投与の必要がなくなる場合や、減量が必要となることがある。また、患者の不養生や感染症の合併等により、効果が不十分となる場合がある。このため、食事の摂取、血糖値、感染症の有無等に注意し、常に投与継続の可否、投与量の増量や減量等に注意するため注意事項として記載した。
- (6) 外国人の腎機能障害患者を対象に、本剤50mg単回投与時の薬物動態を検討した試験において、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min以上、50mL/min未満）では本剤のAUCが約2.3倍上昇した。本剤は主に腎臓から排泄されるため、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。このため、腎機能を定期的に検査することに関して注意事項を記載した。
- (7) 市販後において急性膵炎が報告されたことから、注意事項を記載した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等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を指導すること。
- (8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対して、本剤とインスリン製剤を併用したデータは

得られていない。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。

- (9) 本剤と速効型インスリン分泌促進薬、又はGLP-1アナログ製剤を併用した臨床試験を実施していないため、これらの併用についての有効性及び安全性は確認されていない旨を記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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察される。〔「薬物動態」の項参照〕

(解説)

本剤は主に腎臓で排泄される。

*In vitro* 試験で、シタグリプチンはP-糖タンパク質の基質であり、P-糖タンパク質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害された。一方、シタグリプチンは、500 μMの濃度までP-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかった。なお、ヒトでの薬物相互作用試験では、シクロスポリンによるシタグリプチンの腎クリアランスの低下は認められなかった。

また、*in vitro* 試験において、シタグリプチンは有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質であり、hOAT3 を介するシタグリプチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリプチンは、hOAT3 を介するシメチジンの取込みに対し、弱い阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> : 160 μM)。

### 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
<b>糖尿病用薬</b> インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ 阻害剤 速効型インスリン分泌 促進薬 <sup>注)</sup> GL-1 アナログ製剤 <sup>注)</sup> 等	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又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。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」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬 (特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤) との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

ジゴキシン	本剤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ので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明
-------	--	------

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>血糖降下作用を増強する薬剤</b> β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	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可能性があるため、併用する場合には、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。
<b>血糖降下作用を減弱する薬剤</b> エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	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可能性があるため、併用する場合には、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。

注) 「重要な基本的注意」の項参照

(解説)

#### ①糖尿病用薬

本剤と糖尿病用薬を併用する時には、低血糖症の発現に注意すること。

国内で実施されたインスリン製剤、グリメピリド(スルホニルウレア剤)、ピオグリタゾン(チアゾリジン系薬剤)、メトホルミン(ビグアナイド系薬剤)又はボグリボース(α-グルコシダーゼ阻害剤)との併用試験において、52週までの低血糖症の副作用発現率はそれぞれ17.4%、5.3%、0.8%、0.7%、0.8%であり、インスリン製剤において低血糖症の発現率が高い傾向にあった。また、市販後において、本剤とインスリン製剤又は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、本剤とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤を併用する場合には、これらの薬剤による低血糖症の発現に注意する必要がある。また、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤及びα-グルコシダーゼ阻害剤との併用投与時においても、低血糖症が認められていることから、インスリン製剤、スルホニルウレア剤以外の糖尿病用薬と併用する場合にも、低血糖症の発現に注意が必要である。なお、速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用について有効性及び安全性は確立されていない。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に処置方法等が記載されているので、参照すること。

#### ②ジゴキシン

本剤 100mg をジゴキシン 0.25mg と併用投与した臨床薬理試験において、ジゴキシンのAUC及びCmaxがわずかに上昇した(それぞれ11%及び18%)との報告があった。ジゴキシンは治療域が狭い薬剤であるため、適切に観察を行う必要がある。

#### ③血糖降下作用を増強する薬剤(β-遮断薬、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤等)

血糖降下作用を増強する薬剤と本剤を併用した相互作用のデータは得られていないが、血糖降下作用が増強されることにより、さらに血糖が低下する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

#### ④血糖降下作用を減弱する薬剤(エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等)

血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した相互作用のデータは得られていないが、血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した場合、血糖降下作用が減弱されることにより、血糖が上昇する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験において、1,581 例中 181 例（11.4%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症 63 例（4.0%）、便秘 17 例（1.1%）、空腹 9 例（0.6%）、腹部膨満 8 例（0.5%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は 1,579 例中 62 例（3.9%）に認められ、主なものは ALT（GPT）増加 20 例／1,579 例（1.3%）、AST（GOT）増加 12 例／1,579 例（0.8%）、 $\gamma$ -GTP 増加 12 例／1,579 例（0.8%）等であった。

#### （解説）

本剤の国内で実施された臨床試験において発現した主な副作用及び臨床検査値の異常変動を記載した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 1) アナフィラキシー反応（頻度不明）<sup>注）</sup>：

アナフィラキシー反応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。〔「禁忌」の項参照〕

#### 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）<sup>注）</sup>：

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎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。〔「禁忌」の項参照〕

#### 3) 低血糖症：

経口糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時 5.3%、ピオグリタゾン併用時 0.8%、メトホルミン併用時 0.7%、ボグリボース併用時 0.8%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症（17.4%）が多くみられている。特にインスリン製剤又は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、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

#### 4) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）<sup>注）</sup>：

AST（GOT）、ALT（GPT）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) 急性腎不全（頻度不明）<sup>注）</sup>：

急性腎不全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。

#### 6) 急性膵炎（頻度不明）<sup>注）</sup>：

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。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

#### 7) 間質性肺炎（頻度不明）<sup>注）</sup>：

間質性肺炎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。

#### 8) 腸閉塞（頻度不明）<sup>注）</sup>：

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）

- 9) **横紋筋融解症**（頻度不明）<sup>注）</sup>：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。

注）自発報告あるいは海外において認められている。

（解説）

1) **アナフィラキシー反応**

海外の市販後において、アナフィラキシー反応の副作用が報告されたこと、アナフィラキシー反応は重篤な転帰に至ることが考えられることから、「重大な副作用」の項に記載した。

2) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎**

海外の市販後において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎の副作用が報告されたこと、これらの副作用は重篤な転帰に至ることが考えられることから、「重大な副作用」の項に記載した。

3) **低血糖症**

国内及び海外での他の糖尿病用薬との併用試験において低血糖症が認められている。また、市販後において、本剤とインスリン製剤又は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、インスリン製剤との併用試験において、インスリン製剤との併用時に低血糖症の発現率が 17.4%と高い傾向が認められたことから、特に、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討するなど注意すること。

さらに、本剤の単独療法においても低血糖症が認められていることから、本剤を投与する際には低血糖症の発現に注意する必要がある。

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなどの処置を行うが、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は薬理作用として二糖類の消化・吸収を遅延させることから、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用時に低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与するよう注意すること。

他の糖尿病用薬との併用による低血糖症に関しては、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項に記載しているので、参照すること。

4) **肝機能障害、黄疸**

市販後において、重篤な肝機能障害（黄疸を伴う症例もあり）が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

5) **急性腎不全**

市販後において、急性腎不全が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

6) **急性膵炎**

市販後において、急性膵炎が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。急性膵炎に関する注意については、「重大な基本的注意」の項にも記載しているので、参照すること。

7) **間質性肺炎**

市販後において、間質性肺炎が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

8) **腸閉塞**

市販後において、DPP-4阻害剤及びGLP-1アナログ製剤を投与された患者で腸閉塞が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

腸閉塞を発現した症例では、腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者が含まれていたことから、「慎重投与」の項にも注意喚起を記載しているので、参照すること。

9) **横紋筋融解症**

市販後において、横紋筋融解症が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
耳及び迷路障害	回転性めまい	
心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	
呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
肝胆道系障害	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

(解説)

承認時までに実施した国内の臨床試験における副作用及び臨床検査値の異常変動を集計し、主な副作用及び臨床検査値異常を「その他の副作用」として記載した。なお、自発報告あるいは海外において認められた副作用は、頻度不明として記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.12.1 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

1) 副作用発現頻度一覧

安全性評価対象例数			1,581		
副作用発現例数 (%)			181 (11.4)		
副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>	<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>16</b>	<b>(1.0)</b>
貧血	1	(0.1)	無力症	1	(0.1)
鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	胸部不快感	1	(0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>11</b>	<b>(0.7)</b>	胸痛	1	(0.1)
第一度房室ブロック	1	(0.1)	冷感	1	(0.1)
右脚ブロック	1	(0.1)	空腹	9	(0.6)
心筋梗塞	1	(0.1)	倦怠感	2	(0.1)
動悸	2	(0.1)	浮腫	2	(0.1)
洞房ブロック	1	(0.1)	末梢性浮腫	1	(0.1)
上室性期外収縮	3	(0.2)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>4</b>	<b>(0.3)</b>
心室性期外収縮	2	(0.1)	胆石症	1	(0.1)
左室肥大	1	(0.1)	肝機能異常	2	(0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>4</b>	<b>(0.3)</b>	脂肪肝	1	(0.1)
メニエール病	1	(0.1)	<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>5</b>	<b>(0.3)</b>
耳鳴	1	(0.1)	慢性副鼻腔炎	1	(0.1)
回転性めまい	2	(0.1)	耳感染	1	(0.1)
<b>眼障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>	鼻咽頭炎	2	(0.1)
糖尿病性網膜症	2	(0.1)	口腔ヘルペス	1	(0.1)
黄斑症	1	(0.1)	<b>臨床検査</b>	<b>12</b>	<b>(0.8)</b>
<b>胃腸障害</b>	<b>55</b>	<b>(3.5)</b>	血圧低下	1	(0.1)
腹部不快感	4	(0.3)	血圧上昇	1	(0.1)
腹部膨満	8	(0.5)	心電図 QT 延長	1	(0.1)
腹痛	5	(0.3)	心電図 T 波振幅減少	3	(0.2)
上腹部痛	1	(0.1)	体重減少	1	(0.1)
便秘	17	(1.1)	体重増加	5	(0.3)
下痢	3	(0.2)	<b>代謝および栄養障害</b>	<b>65</b>	<b>(4.1)</b>
消化不良	1	(0.1)	低血糖症	63	(4.0)
鼓腸	4	(0.3)	食欲亢進	1	(0.1)
胃ポリープ	2	(0.1)	食欲減退	1	(0.1)
胃潰瘍	1	(0.1)	高脂血症	1	(0.1)
胃炎	4	(0.3)	<b>良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>
萎縮性胃炎	2	(0.1)	乳癌	1	(0.1)
びらん性胃炎	2	(0.1)	神経種	1	(0.1)
悪心	2	(0.1)			
歯周炎	2	(0.1)			
直腸ポリープ	1	(0.1)			
逆流性食道炎	3	(0.2)			
口内炎	2	(0.1)			
嘔吐	1	(0.1)			

(インスリン製剤併用効能追加時集計)

(続き)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
<b>神経系障害</b>	<b>15</b>	<b>(0.9)</b>	<b>呼吸器、胸郭および縦郭障害</b>	<b>3</b>	<b>(0.2)</b>
脳梗塞	1	(0.1)	喘息	1	(0.1)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.1)	咳嗽	1	(0.1)
注意力障害	1	(0.1)	鼻出血	1	(0.1)
浮動性めまい	3	(0.2)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>17</b>	<b>(1.1)</b>
体位性めまい	1	(0.1)	冷汗	2	(0.1)
頭痛	1	(0.1)	アトピー性皮膚炎	1	(0.1)
感覚鈍麻	4	(0.3)	湿疹	2	(0.1)
意識消失	1	(0.1)	紅斑	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	多汗症	5	(0.3)
傾眠	1	(0.1)	そう痒症	1	(0.1)
振戦	1	(0.1)	発疹	4	(0.3)
頸動脈閉塞	1	(0.1)	蕁麻疹	1	(0.1)
<b>精神障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>	<b>血管障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>
抑うつ気分	1	(0.1)	潮紅	1	(0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>	高血圧	1	(0.1)
頻尿	1	(0.1)			

(インスリン製剤併用効能追加時集計)

2) 関連の否定できない臨床検査値異常変動発現頻度一覧

安全性評価対象例数		1,579	
副作用発現例数 (%)		62 (3.9)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
<b>血液一般検査</b>		血中乳酸脱水素酵素増加	2/1,579 (0.1)
赤血球数減少	3/1,579 (0.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5/1,579 (0.3)
ヘモグロビン減少	2/1,579 (0.1)	血中コレステロール増加	2/1,579 (0.1)
ヘマトクリット減少	2/1,579 (0.1)	血中尿酸増加	7/1,579 (0.4)
白血球数増加	4/1,579 (0.3)	血中尿素増加	2/1,579 (0.1)
好中球百分率増加	1/1,579 (0.1)	血中クレアチニン増加	5/1,579 (0.3)
好酸球百分率増加	1/1,579 (0.1)	低比重リポ蛋白増加	4/1,579 (0.3)
血小板数減少	1/1,577 (0.1)	血中トリグリセリド増加	3/1,579 (0.2)
血小板数増加	1/1,577 (0.1)	遊離脂肪酸増加	1/1,281 (0.1)
<b>血液生化学検査</b>		血中ブドウ糖減少	2/1,579 (0.1)
総蛋白減少	1/1,579 (0.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	1/1,579 (0.1)
血中ビリルビン増加	2/1,579 (0.1)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	12/1,579 (0.8)	<b>尿検査</b>	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	20/1,579 (1.3)	尿中蛋白陽性	3/1,579 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	12/1,579 (0.8)	尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1/68 (1.5)

(インスリン製剤併用効能追加時集計)

- (5) **基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度**  
該当資料なし

(6) **薬物アレルギーに対する注意及び試験法**

**禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） (1)」参照

**9. 高齢者への投与**

高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「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〕

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では腎機能が低下している場合が多いため、腎機能に注意すること。なお、腎機能障害がある場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されている用法・用量を目安に適切な用量調節を行うこと。

[高齢者での薬物動態試験] <外国データ>

健康な高齢者（65～80歳）及び若年者（18～45歳）に本剤50mgを単回投与した場合、高齢者では若年者に比べAUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>がそれぞれ31%、23%高く、腎クリアランスは31%低下した。

**10. 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回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する)経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

(解説)

- (1) 妊婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験において、ラットに本剤1,000mg/kg/日（ヒトの1日最大投与量100mgと比較した場合、約100倍の曝露量に相当する）を経口投与した結果、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率がわずかに増加したとの報告がある。このことから、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回ると判断される場合にのみ投与を検討すること。
- (2) 動物実験において、本剤は授乳期ラットの乳汁中に移行することが報告されている。授乳婦への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、安全性を考慮して本剤投与中の授乳は避けること。

**11. 小児等への投与**

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(解説)

小児等を対象にした臨床試験を実施していないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載なし

## 13. 過量投与

記載なし

## 14. 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。)

(解説)

本剤には Press Through Package (以下 PTP) 包装の仕様があるので、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、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という誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

## 15. その他の注意

雌雄ラットに本剤 50、150 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量 100mg/日の約 58 倍の曝露量に相当する。  
雌雄マウスに本剤 50、125、250 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したがん原性試験では、本剤 500mg/kg/日(臨床での最大投与量 100mg/日の約 68 倍の曝露量に相当する)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

(解説)

雌雄ラットのがん原性試験では、本剤 50、150 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したところ、本剤 500mg/kg/日群(ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 58 倍の曝露量に相当)の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。

一方、雌雄マウスのがん原性試験では、本剤 50、125、250 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したところ、本剤 500mg/kg/日(ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 68 倍の曝露量に相当)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

なお、本剤の遺伝毒性試験はすべて陰性であった。また、ラットにおいて、本剤 500mg/kg/日の投与により、肝毒性(肝障害及び酵素誘導を示唆する変化)が認められている。げっ歯類の肝毒性とその後の肝腫瘍発生には相関があることが示されていることから、ラットで認められた肝腫瘍は、慢性的な肝毒性に由来することが示唆される。

## 16. その他

記載なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験 (VI. 薬効薬理に関する項目 参照)

#### (2) 副次的薬理試験

##### T 細胞活性化に対するシタグリプチンの作用

T 細胞又はB 細胞に依存した免疫応答に対するシタグリプチンの作用を *in vitro* で検討した。その結果、シタグリプチンは50  $\mu$ M の濃度まで、混合リンパ球応答 (MLR) 又は抗原特異反応により誘発されたT 細胞のIL-2産生及び増殖を阻害しなかった。また、ホルボールミリステートアセテート (PMA) 及びIL-2を用いたポリクローナル活性化法によって誘発されたT 細胞の増殖も、シタグリプチンにより阻害されなかった。さらに、リポポリサッカライド (LPS) によって誘発されたB 細胞増殖も、シタグリプチンによって阻害されなかった。シタグリプチンによる *in vitro* でのT 細胞活性化阻害のIC<sub>50</sub>値は、DPP-4に対するKi 値より1000倍以上 (Ki 値8.9 nM に対しIC<sub>50</sub>は50  $\mu$ M 超) 高かったことから、シタグリプチンが *in vivo* で免疫抑制作用を示さないことが示唆された。<sup>19)</sup>

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用<sup>48)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数/ 各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
中枢神経系に対する作用 :機能観察総合評価試験 (ホームケージ内観察、 ハンドリング観察及び オープンフィールド観 察、刺激に対する反応 性、握力測定、開脚度及 び体温測定)	ラット (雌雄、10)	20、60、180 mg/kg (経口、単回)	影響なし
行動及びその他中枢神 経系機能に対する作用 :総合機能観察評価法 (一般状態、中枢神経系 の興奮、姿勢、運動協調 性、自発運動量、脊髄反 射、自律神経作用、体温、 筋緊張及び死亡)	マウス (雌、10)	100 mg/kg (経口、単回)	影響なし

2) 呼吸・循環器系に対する作用<sup>49)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数/ 各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
呼吸機能に対する作用 :全身プレチスモグラフィ イー (呼吸数、1回換気量、 分時換気量及びPenH (気管支収縮の指標))	ラット (雄、6)	20、60、180 mg/kg (経口、単回)	影響なし
HERGに対する細胞電 気生理学的評価 : whole cell patch clamp 法	チャイニーズハ ムスター卵巣細 胞株 CHO-K1	—	ステップ電位誘導 (IC <sub>50</sub> ) : 147 μM ランプ電位誘導 (IC <sub>50</sub> ) : 117 μM
心血管機能に対する作 用 : テレメトリー法	イヌ (雌雄、4)	2、10、50 mg/kg (経口、単回)	<u>50 mg/kg</u> : 平均心拍数が投与前の94±5 回/分に対して投与後4時間 に127±9回/分まで増加し、 おおよそ投与後6時間に回 復。頻脈と同時にPR 間隔の わずかな短縮。 <u>2、10 mg/kg</u> : 心拍数及びPR 間隔に変化 なし。平均動脈圧、QRS 間 隔、QT 間隔及び心拍数で補 正した Fridericia QT 間隔に 作用なし。
心血管機能に対する作 用 : 用量漸増試験	イヌ (雌雄、3)	1、3、10 及び 30 mg/kg に漸増 (10 分間かけて 静脈内投与)	<u>1、3、10 mg/kg</u> : 血圧、心拍数、血流量及び心 電図パラメータに問題とな る変化は認められず <u>30 mg/kg</u> : 血圧及び心拍数の低下、並び に心電図のPR 間隔のわず かな延長。 心拍数で補正したQTc 間隔 を含め、他の心電図パラメ ータに変化なし。
呼吸機能に対する作用	イヌ (雄、3)	10 mg/kg (静脈内、単回)	2 例に 15 分以内に消失する 一過性の血圧の低下及び心 拍数の増加。 最大呼気流量、肺内圧、1 回 換気量、肺コンプライアンス、 気道抵抗及び呼吸数を含む 呼吸パラメータ、血液 pH、 血液ガスに対して、問題とな る影響なし。

3) 腎機能に対する作用<sup>50)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数/ 各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
腎機能及び電解質排泄 に対する作用	イヌ (雌、3)	1、10 mg/kg (経口、単回)	糸球体ろ過率、有効腎血漿流 量、電解質排泄、血漿中電解 質濃度及びろ過率を含む腎 機能に対して影響なし。嘔 吐、一般状態の変化なし。

4) 消化器系に対する作用<sup>51)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数/ 各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
胃酸分泌に及ぼす影響	イヌ (雌、6)	10 mg/kg (経口、単回)	胃酸分泌量及びガストリン 刺激胃酸分泌量に対して影 響なし。投与後の一般状態変 化、嘔吐は観察されず。
消化管運動に対する作 用	マウス (雌、10)	10 mg/kg (経口、単回)	腸管輸送に対して影響なし。 投与後80分まで、一般状態変 化は観察されず。

5) 血液凝固系に対する作用<sup>52)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数/ 各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
血液凝固能及び血小板 機能に対する作用	イヌ (雄、3)	10 mg/kg (静脈内、単回)	問題となる変化なし。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>53)</sup>

動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	雄、雌	250、500、1000、2000、4000	2000
ラット	経口	雄、雌	500、750、1500、2000 (雌のみ)、3000	雄 > 3000 雌 : 3000

(2) 反復投与毒性試験<sup>54)</sup>

動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与期間	投与量 (mg/kg) (投与経路)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス (雌雄、30)	14 週	75、250、500、 750、1000 (経口)	雄：250 雌：500	<u>500mg/kg 以上</u> ：腎盂の拡張 (雄) <u>750mg/kg 以上</u> ：腎臓の実重量及び相対重量の増加 (雄) <u>750mg/kg</u> ：BUN 上昇 (雄 1)、腎臓の実重量及び相対重量の増加 (雌)、腎盂の拡張 (雌) <u>1000mg/kg</u> ：死亡 (雌 5、雄 1)、肝小葉肥大 (雄 4)
ラット (雌雄、30)	14 週	20、60、180 (経口)	≥180	<u>180mg/kg</u> ：流涎 (雌雄)
ラット (雌雄、30)	14 週	500、1000、 1500、2000 (経口)	<500	<u>500mg/kg 以上</u> ：流涎 (雌雄)、尿による被毛の着色 (雌雄)、脱毛 (雌)、体重増加量の減少 (雄)、血液学的変化、血清生化学的变化、尿検査の変化 (雌雄)、肝臓重量の増加 (雌雄)、肝細胞肥大および限局的炎症細胞浸潤 (雄) <u>1000mg/kg 以上</u> ：脱毛 (雄)、甲状腺重量の増加 (雌)、肝細胞肥大および限局的炎症細胞浸潤 (雌)、上下切歯のエナメル芽細胞および象牙芽細胞の変性 (雌雄) <u>1500mg/kg 以上</u> ：副腎重量の増加 (雄)、下垂体重量の減少 (雌)、脾臓重量の減少 (雄)、脾臓でのリンパ球減少 (死亡動物)、心筋の変性、壊死および炎症細胞浸潤 (雄)、上下切歯の肥厚 (雌雄)、小葉中心性肝細胞肥大を顕著に観察 <u>1500mg/kg</u> ：死亡 (雄 1)、間欠的な振戦 (雌 1、雄 1)、上顎切歯の肥厚 (雌 4、雄 12)、上顎切歯の欠損または破折 (左右いずれかまたは両方) (雄 3)、腎尿細管壊死 (死亡動物の死因) (雄 1)、乳腺小葉の壊死 (雄 1)、骨髄の限局性壊死 (雄 1 (死亡動物))、子宮の萎縮 (雌 3) <u>2000mg/kg</u> ：死亡 (雌 1、雄 6)、間欠的な振戦 (雌 3、雄 1)、上顎切歯の肥厚 (雌 13、雄 15)、上顎切歯の欠損または破折 (左右いずれかまたは両方) (雌 2、雄 2)、下垂体重量の減少 (雄)、前立腺重量の減少 (雄)、腎尿細管壊死 (死亡動物の死因) (雄 6、雌 1)、心筋の鉍質沈着、出血および初期の繊維化 (雄)、乳腺小葉の壊死 (雄 4)、骨髄の限局性壊死 (雄 3 (死亡動物))、子宮の萎縮 (雌 5)

イヌ (雌雄、8)	14週	2、10、50 (経口)	10	<u>2mg/kg以上</u> ：流涎(雄) <u>10mg/kg以上</u> ：流涎(雌) <u>50mg/kg</u> ：活動性低下、運動失調、側臥位および振戦(雌雄)、液状便および嘔吐(雌雄)、骨格筋変性(雌1、雄1)
サル (雌雄、6)	14週	10、30、100 (経口)	≥100	影響なし
ラット (雌雄、40)	27週	20、60、180 (経口)	≥180	<u>60、180mg/kg</u> ：流涎(雌雄)
イヌ (雌雄、8)	27週	2、10、50 (経口)	2	<u>10mg/kg</u> ：間欠的な開口呼吸に伴う顕著な気管支音を特徴とする呼吸異常(雄2) <u>50mg/kg</u> ：活動性低下、運動失調、振戦、白色泡沫様嘔吐、流涎および間欠的な開口呼吸に伴う顕著な気管支音を特徴とする呼吸異常(雌雄)、斜頸および努力性呼吸(雌雄3~4)、骨格筋変性(雌1)
イヌ (雌雄、8)	53週	2、10、50 (経口)	10	<u>50mg/kg</u> ：活動性低下、開口呼吸に伴う気管支音を特徴とする呼吸異常、努力性呼吸、運動失調または振戦(全例)、斜頸(雌雄3)、頭部挙上困難(雌雄3)、流涎、嘔吐、体重増加量の減少(雌雄)

(3) 生殖発生毒性試験<sup>55)</sup>

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

- ①雌ラット経口投与受胎能試験(雌、24例/各投与量)  
受胎能に対する無毒性量は1000mg/kg/日以上であった。
- ②雄ラット経口投与受胎能試験(雄、24例/各投与量)  
受胎能に対する無毒性量は1000mg/kg/日以上であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

- ①ラット経口投与発生毒性試験(雌、22例/各投与量)  
1000mg/kg/日投与群において胎児肋骨の形態異常がわずかに増加した。胎児に対する無毒性量は250mg/kg/日であった。
- ②ウサギ経口投与発生毒性試験(雌、18~19例/各投与量)  
発生毒性に関する無毒性量は125mg/kg/日であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

ラットを用いた出生後評価を含む経口投与発生毒性試験(雌、22例/各投与量)  
妊娠6~12日に250及び1000mg/kg/日群において投与に関連する母動物の体重増加量の減少(対照群より、それぞれ15%及び18%減)が認められたが、その他の妊娠期間又は授乳期間では、シタグリプチン投与群において母動物体重に変化は認められなかった。体重への影響と関連して、250及び1000mg/kg/日群では母動物の妊娠期間中に投与に関連する摂餌量の減少(対照群より8~12%減)が認められた。母動物毒性に関する無毒性量は125mg/kg/日であった。また、F1動物については、1000mg/kg/日投与群において離乳前(雄、雌)及び離乳後(雄のみ)の体重増加量の減少が認められた。F1動物に対する無毒性量は250mg/kg/日であった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（処置濃度 6000  $\mu$ g/プレート以下）、ラット肝細胞を用いた *in vitro* アルカリ溶出試験（処置濃度 2.0mM 以下）、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（処置濃度 4.75mM (S-9 存在下) または 5.0mM (S-9 非存在下)）、*in vivo* マウス小核試験（用量 2000mg/kg 以下、単回投与）の結果、シタグリプチンには変異原性は認められなかった。<sup>56)</sup>

##### 2) がん原性試験（雌雄、100 例／各投与量）

雌雄ラットに50、150及び500mg/kg/日のシタグリプチンを2年間経口投与した結果、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加した。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。

雌雄マウスに50、125、250及び500mg/kg/日のシタグリプチンを2年間経口投与した結果、本剤500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。<sup>57)</sup>

##### 3) 局所リンパ節増殖試験（5 例／各投与量）

局所リンパ節増殖試験法(LLNA)により皮膚感作性を検討した結果（処置濃度 100%以下）、リンパ節の細胞増殖に明らかな増加が認められなかった。<sup>58)</sup>

##### 4) 肝ミクロソーム酵素活性誘導（雌雄、8 例／各投与量）

マウスに 500 mg/kg/日のシタグリプチンを 4 日間反復経口投与した。シタグリプチンは肝重量に影響を及ぼさず、肝臓内に CYP 1A、2B、3A 及び 4A を誘導しなかった。<sup>59)</sup>

##### 5) 眼刺激性試験

*In vitro* ウシ角膜混濁 (BCOP) 試験法により眼刺激性を評価した結果、シタグリプチン（処置濃度 20%シタグリプチン）の刺激性スコアは、軽度刺激性と分類された。また、ウサギ（3 例／各投与量）を用いて眼刺激性を評価したところ、シタグリプチン（処置量 100mg）は中等度の眼刺激性を示した。<sup>60)</sup>

##### 6) 皮膚刺激性試験<sup>61)</sup>

###### ① *In vitro*

ヒト表皮培養システム (EpiDerm™) を用いて、シタグリプチンの皮膚刺激性を評価した。その結果、シタグリプチンの約 25 mg/mL の濃度で細胞生存率が 98.7%であった。

###### ② *In vivo*（雌雄、3 例／各投与量）

ウサギを用いて、シタグリプチン（処置量 500mg）の皮膚刺激性を評価した。その結果、皮膚刺激性変化は認められなかった。

##### 7) 溶血性試験

ラット、イヌ及びヒトの全血並びに洗浄赤血球標本を用いて、シタグリプチンの溶血性を評価した。その結果、9 mg/mL までの濃度でシタグリプチンと共に 15 分間インキュベートした洗浄赤血球、及び 1.0 mg/mL までの濃度で処理した全血に、溶血反応は認められなかった。<sup>62)</sup>

##### 8) 光毒性試験

シタグリプチンは 268 nM で単一の吸収ピークを示し、太陽光線域 (290~700 nm) で検出可能な吸収を示さないことから、光毒性試験は実施しなかった。<sup>63)</sup>

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：ジャヌビア®錠 25mg 処方せん医薬品<sup>注)</sup>

製剤：ジャヌビア®錠 50mg 処方せん医薬品<sup>注)</sup>

製剤：ジャヌビア®錠 100mg 処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：シタグリブチンリン酸塩水和物 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年）。（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ジャヌビア®錠 25mg : PTP 100錠 (10錠×10)

140錠 (14錠×10)

500錠 (10錠×50)

ジャヌビア®錠 50mg : PTP 100錠 (10錠×10)

140錠 (14錠×10)

500錠 (10錠×50)

700錠 (14錠×50)

瓶 500錠

ジャヌビア®錠 100mg : PTP 100錠 (10錠×10)

140錠 (14錠×10)

500錠 (10錠×50)

瓶 500錠

## 7. 容器の材質

PTP 包装

PTP：アルミニウム箔、ポリプロピレン／ポリ塩化ビニリデンの複合フィルム  
バラ包装（瓶）

瓶本体：高密度ポリエチレン（HDPE）

キャップ：ポリプロピレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：グラクティブ錠 25mg／50mg／100mg

同効薬：ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン

## 9. 国際誕生年月日

2006年8月4日（メキシコ）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 25mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02258000

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 50mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02257000

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 100mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02259000

## 11. 薬価基準収載年月日

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 25mg : 2009年12月11日

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 50mg : 2009年12月11日

ジャヌビア<sup>®</sup>錠 100mg : 2009年12月11日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1)追加年月日：2011年5月20日

[効能・効果]：食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病

(2)追加年月日：2011年9月16日

[効能・効果]：食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 14. 再審査期間

##### (1)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
- ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④食事療法、運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用

8年 : 2009年10月16日～2017年10月15日

##### (2)⑤食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用

残余期間 : 2011年5月20日～2017年10月15日

##### (3)⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

残余期間 : 2011年9月16日～2017年10月15日

#### 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

#### 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ジャヌビア <sup>®</sup> 錠 25mg	119509501	3969010F1034	621950901
ジャヌビア <sup>®</sup> 錠 50mg	119510101	3969010F2030	621951001
ジャヌビア <sup>®</sup> 錠 100mg	119511801	3969010F3037	621951101

#### 17. 保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料 (原薬)
- 2) 社内資料 (製剤)
- 3) Iwamoto Y. et al. : Endocr. J., 57 : 383, 2010
- 4) Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., 12 : 613, 2010
- 5) Odawara M. et al. : Diabetol. Int., 2 : 94, 2011
- 6) Tajima N. et al. : Diabetol. Int., 2 : 32, 2011
- 7) Kashiwagi A. et al. : J.Diabetes.Invest., 2 : 381, 2011
- 8) 社内資料 (国内第Ⅲ相メトホルミン併用投与試験)
- 9) 社内資料 (国内第Ⅲ相ボグリボース併用投与試験)
- 10) 社内資料 (国内第Ⅲ相インスリン製剤併用投与試験)
- 11) Herman G.A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 71 : 429, 2011
- 12) 片山泰之、他 : 新薬と臨床, 60 : 1139, 2011
- 13) Nonaka K. et al. : Diab. Res. Clin. Pract., 79 : 291, 2008
- 14) Nonaka K. et al. : Horm. Metab. Res., 41 : 232, 2009
- 15) Chan J.C.N. et al. : Diabetes Obes. Metab., 10 : 545, 2008
- 16) Drucker D.J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 17) Kim D. et al. : J. Med. Chem., 48 : 141, 2005
- 18) Herman G.A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 91 : 4612, 2006
- 19) 社内資料 (シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験)
- 20) Mu, J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 623 : 148, 2009
- 21) 社内資料 (高齢男女 / 成人女性 / 肥満成人男性における薬物動態)
- 22) Bergman A.J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 23) Migoya E.M. et al. : Can. J. Clin. Pharmacol., 16 : e165, 2009
- 24) 社内資料 (国内臨床薬理試験)
- 25) 社内資料 (ボグリボース併用 PK 試験)
- 26) 社内資料 (ジゴキシン併用 PK 試験)
- 27) Krishna R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 47 : 165, 2007
- 28) Herman G.A. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 22 : 1939, 2006
- 29) Mistry G.C. et al. : J. Clin. Pharmacol., 47 : 159, 2007
- 30) Mistry G.C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 66 : 36, 2008
- 31) Bergman A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 49 : 483, 2009
- 32) Wright D.H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 49 : 1157, 2009
- 33) Migoya E. et al. : J. Clin. Pharmacol., 51 : 1319, 2011
- 34) 社内資料 (母集団薬物動態解析)
- 35) 社内資料 (ラット薬物動態試験)
- 36) Bergman A.J. et al. : Biopharma. Drug Disp., 28 : 315, 2007
- 37) 社内資料 (分布容積)
- 38) 社内資料 (タンパク結合率)
- 39) 社内資料 (吸収)
- 40) 社内資料 (ラットでの分布)
- 41) 社内資料 (ラット、ウサギでの胎盤移行性)
- 42) 社内資料 (ラット乳汁中への移行性)
- 43) Vincent S.H. et al. : Drug Metab. Disposition, 35 : 533, 2007
- 44) 社内資料 (CYP 分子種への影響)
- 45) 社内資料 (代謝物の活性)
- 46) Chu X. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 321 : 673, 2007

- 47) 社内資料 (シタグリプチンによるジゴキシンおよびシメチジンの取り込み阻害)
- 48) 社内資料 (中枢神経系に対する作用)
- 49) 社内資料 (呼吸・循環器系に対する作用)
- 50) 社内資料 (腎機能に対する作用)
- 51) 社内資料 (消化器系に対する作用)
- 52) 社内資料 (血液凝固系に対する作用)
- 53) 社内資料 (単回投与毒性試験)
- 54) 社内資料 (反復投与毒性試験)
- 55) 社内資料 (生殖発生毒性試験)
- 56) 社内資料 (遺伝毒性試験)
- 57) 社内資料 (がん原性試験)
- 58) 社内資料 (局所リンパ節増殖試験)
- 59) 社内資料 (肝ミクロソーム酵素活性誘導)
- 60) 社内資料 (眼刺激性試験)
- 61) 社内資料 (皮膚刺激性試験)
- 62) 社内資料 (溶血性試験)
- 63) 社内資料 (光毒性試験)

## 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月日	剤型／含量	効能・効果	用法・用量
米国	JANUVIA <sup>®</sup>	2006/10/16	錠剤／ 100 mg、 50 mg、 25 mg	2型糖尿病成人の血糖コントロールの改善を目的とした食事・運動療法の補助療法	100 mg 1日1回 (中等度腎機能障害患者：50 mg 1日1回、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者：25 mg 1日1回) スルホニルウレア剤あるいはインスリンと併用する場合は、低血糖症の発現リスク軽減のため、スルホニルウレア剤やインスリンの投与量を減じる必要があるかもしれない。
EU	JANUVIA	2007/03/21		2型糖尿病患者： 単剤療法 ・血糖コントロールを改善するための単剤療法（食事・運動療法にても十分な血糖コントロールが得られない場合、またメトホルミンが禁忌又は不耐容となつてメトホルミンの投与が適切でない場合） 2剤療法 ・メトホルミンとの併用療法（食事・運動療法にメトホルミンを加えても十分な血糖コントロールが得られない場合） ・スルホニルウレア剤との併用療法（食事・運動療法にスルホニルウレア剤を最大耐用量で加えても十分な血糖コントロールが得られない場合、またメトホルミンが禁忌又は不耐容となつてメトホルミンの投与が適切でない場合） ・PPAR $\gamma$ アゴニスト剤（例えば、チアゾリジンジオン系薬剤）との併用療法（PPAR $\gamma$ による治療が適	100 mg 1日1回 メトホルミン又はPPAR $\gamma$ アゴニストの用量を維持し、併用する。 スルホニルウレア剤あるいはインスリンと併用する場合は、低血糖症の発現リスク軽減のため、スルホニルウレア剤やインスリンの投与量減少を考慮する。  軽度腎機能障害患者への投与量の変更は必要がない。 中等度腎機能障害患者：50 mg 1日1回、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者：25 mg 1日1回

				<p>切な場合、食事・運動療法にPPAR<math>\gamma</math>アゴニスト剤による単剤療法を加えても十分な血糖コントロールが得られない場合)</p> <p>3剤療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スルホニルウレア剤及びメトホルミンとの併用療法 (食事・運動療法にスルホニルウレア剤及びメトホルミンを加えても十分な血糖コントロールが得られない場合)</li> <li>・PPAR<math>\gamma</math>アゴニスト剤及びメトホルミンとの併用療法 (食事・運動療法に両剤による併用療法を加えても十分な血糖コントロールが得られない場合)</li> </ul> <p>インスリン (メトホルミンの有無に関わらず) との併用 (食事・運動療法にインスリン療法を加えても十分な血糖コントロールが得られない場合)</p>	
--	--	--	--	---	--

上記を含み、2012年4月現在、100以上の国・地域で承認されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「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回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する)経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

出典	記載内容
<p>JANUVIA® (sitagliptin) Tablets 米国添付文書 (2012年3月現在)</p>	<p>Pregnancy Pregnancy Category B: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits. Doses of sitagliptin up to 125 mg/kg (approximately 12 times the human exposure at the maximum recommended human dose) did not impair fertility or harm the fetus. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed. Merck Sharp &amp; Dohme Corp., a subsidiary of Merck &amp; Co., Inc., maintains a registry to monitor the pregnancy outcomes of women exposed to JANUVIA while pregnant. Health care providers are encouraged to report any prenatal exposure to JANUVIA by calling the Pregnancy Registry at 1-800-986-8999.</p> <p>Sitagliptin administered to pregnant female rats and rabbits from gestation day 6 to 20 (organogenesis) was not teratogenic at oral doses up to 250 mg/kg (rats) and 125 mg/kg (rabbits), or approximately 30- and 20-times human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 100 mg/day based on AUC comparisons. Higher doses increased the incidence of rib malformations in offspring at 1000 mg/kg, or approximately 100 times human exposure at the MRHD.</p> <p>Sitagliptin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 21 decreased body weight in male and female offspring at 1000 mg/kg. No functional or behavioral toxicity was observed in offspring of rats.</p> <p>Placental transfer of sitagliptin administered to pregnant rats was approximately 45% at 2 hours and 80% at 24 hours postdose. Placental transfer of sitagliptin administered to pregnant rabbits was approximately 66% at 2 hours and 30% at 24 hours.</p> <p>Nursing Mothers Sitagliptin is secreted in the milk of lactating rats at a milk to plasma ratio of 4:1. It is not known whether sitagliptin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when JANUVIA is administered to a nursing woman.</p>

<参考>分類の概要

FDA: Pregnancy Category

B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

---

## XⅢ. 備考

---

### その他の関連資料

特になし